

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2002-284790

(43)Date of publication of application : 03.10.2002

(51)Int.Cl. C07F 15/00

B01J 31/24

C07B 53/00

C07C 29/145

C07C 33/26

C07C 35/27

C07C211/27

C07C231/12

C07C233/73

// C07B 61/00

C07M 7:00

(21)Application number : 2002-006604 (71)Applicant : NIPPON SODA CO LTD

(22)Date of filing : 15.01.2002 (72)Inventor : OOOKA HIROHITO
INOUE TSUTOMU

(30)Priority

Priority number : 2001006256

Priority date : 15.01.2001

Priority country : JP
-----(54) RUTHENIUM COMPOUND, DIAMINE LIGAND AND METHOD FOR PRODUCING
OPTICALLY ACTIVE ALCOHOL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a ruthenium compound, its diamine ligand and a method for the highly stereospecific production of an optically active alcohol in high yield by using the ruthenium compound as a catalyst.

SOLUTION: The ruthenium compound is expressed by $Ru(X)(Y)(Px)n1[R1R2C^*(NR3R4(-A-R5R6C^*(NR7R8))]$ [X and Y are each independently H, a halogen atom, carboxy, hydroxy or a 1-20C alkoxy; Px is phosphine ligand; R1 to R8 are each independently H, a (substituted) 1-20C alkyl or the like; A is a 1-3C alkylene which may contain substituents and ether bond or the like; the mark (*) represents an asymmetric carbon atom; and n1 is 1 or 2], the diamine compound is expressed by $R1R2C^*(NR3R4)-A-R5R6C^*S(NR7R8)$ and the method for the production of the optically active alcohol comprises the asymmetric reduction of a condensed-ring ketone or an α -aminoketone with hydrogen in the presence of the ruthenium compound.

LEGAL STATUS [Date of request for examination] 27.12.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the manufacture approach of the optical-activity alcohols characterized by carrying out asymmetric reduction of condensed-ring ketones or the alpha-amino ketones, using a ruthenium compound, the diamine compound suitably used as a ligand of this ruthenium compound, and this ruthenium compound as a dissymmetry reduction catalyst.

[0002]

[Description of the Prior Art] Optical-activity alcohols are useful as synthetic intermediate field of physic and agricultural chemicals. As an approach of obtaining corresponding optical-activity alcohols, the approach (J.Am.Chem.Soc., and [115, 3318] (1993)) by hydrogenation which uses ** iridium complex for a catalyst, the approach (JP,10-130289,A) by the hydrogen migration which uses ** ruthenium for a catalyst, the approach (JP,11-189600,A) by hydrogenation which uses ** ruthenium for a catalyst, etc. are learned by carrying out catalyst-asymmetric reduction of the condensed-ring ketones conventionally.

[0003] Moreover, as an approach of obtaining corresponding optical-activity amino alcohol, the example of a report is in the ** application for patent No. 208664 [2000 to], and J.Am.Chem.Soc. and 122,510 (2000) by carrying out the hydrogenation reaction of the alpha-amino ketones.

[0004] Since a very expensive iridium complex is used for the approach of **, a cost side to utilization is difficult. However, the approach of ** Although it is disadvantageous in operational and cost compared with the case where must use organic compounds, such as formic acid, as a source of hydrogen, and cheap sources of hydrogen, such as hydrogen gas, are used and the approach of ** is excellent as the asymmetric reduction approach of ketones Although the knowledge about the asymmetric reduction of annular ketones is not acquired conventionally and the approach of ** is related with the asymmetric reduction of alpha-amino ketones, if expensive 2 seat phosphine ligand which has two or more substituents as a catalyst was not used, there were problems -- a good result is not obtained.

[0005] therefore, the optical-activity alcohols which correspond from condensed-ring ketones and alpha-amino ketones using cheap sources of hydrogen, such as hydrogen gas, -- high -- alternative and development of a dissymmetry reduction catalyst which can be manufactured to high yield are desired.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] this invention is made in view of this actual condition -- having -- acquisition -- the optical-activity alcohols which carry out asymmetric reduction of condensed-ring ketones or the alpha-amino ketones, and correspond, using an easy ruthenium compound, the diamine compound which can be suitably used as a ligand of this ruthenium compound, and this ruthenium compound as a dissymmetry reduction catalyst -- high -- let it be technical problems stereoselective and to offer the approach of manufacturing to high yield.

[0007]

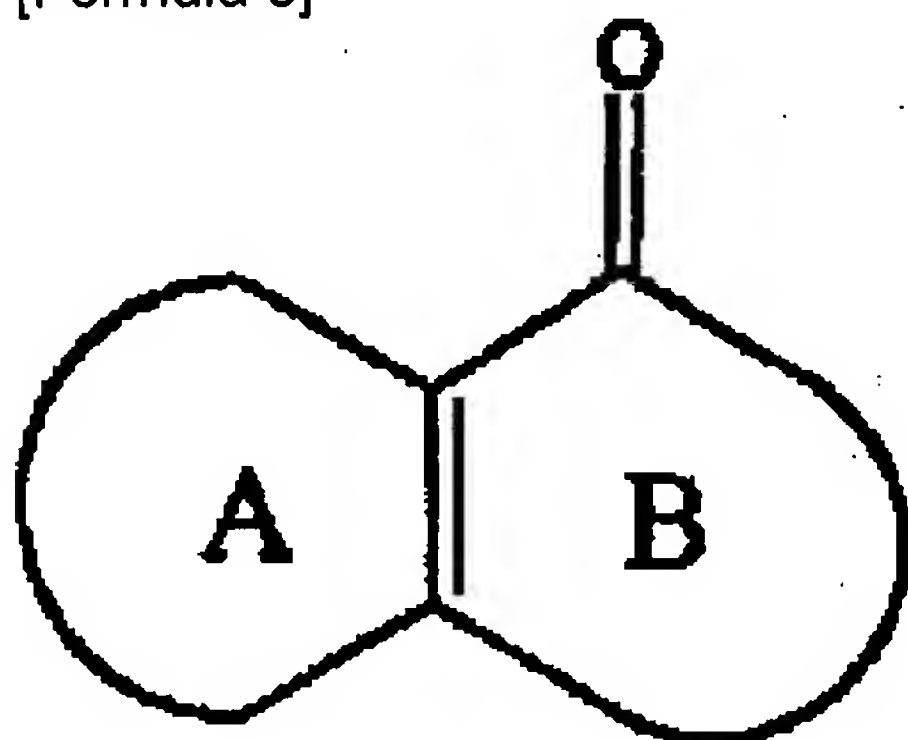
[Means for Solving the Problem] this invention -- the 1st general formula -- X and Y among a (1):Ru(X) (Y) (Px) n_1 [R1R2C*(NR three R4)-A-R5R6C*(NR seven R8)] [type A hydrogen atom, a halogen atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, or C1 - C20 alkoxy group is expressed independently, respectively. Px A phosphine ligand is expressed and R1-R8 become independent, respectively. A hydrogen atom, The aryl group which may have the aralkyl radical or substituent which may have C1 which may have a substituent - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, and a substituent is expressed. Moreover, in either [R5 and R6] R3 or R4 R7 or R8 may join together, and R1 or R2 may form a ring. A expresses the divalent heterocycle which may have the propine which may have C1 which may have substituent and may have ether linkage - C3 alkylene, C3 which may have the substituent - C8 cyclo alkylene, and a substituent, or a substituent. When A is alkylene, either [R5 and R6] R1 or R2 may join together, and a ring may be formed. It is the radical expressed, and it is shown that * is an asymmetric carbon atom and n_1 expresses the integer of 1 or 2.] The diamine in the ruthenium compound (claim 1) come out of and expressed and a general formula (1) is general formula (2): [R1R2C*(NR three R4)-A-R5R6C*(NR three R4)] (among a formula). A, R1, R2, R3, R4, R5, and R6 are the same as that of claim 1 -- it is -- the ruthenium compound (claim 2) according to claim 1 characterized by things -- The diamine in a general formula (1) is general formula (2'): [R1R2C*(NR three R4)-A-R1R2C*(NR three R4)] (among a formula). A, R1, R2, R3, and R4 are the same as that of claim 1 -- it is -- the ruthenium compound (claim 3) according to claim 1 characterized by things -- The ruthenium compound (claim 4) according to claim 1 to 3 characterized by A being C1 - C3 alkylene, and R2, R3, R4, R6, R7 and R8 are claim 1 which is a hydrogen atom, and a ruthenium compound according to claim 3 or 4 (claim 5).

[0008] this invention -- the 2nd -- general formula (2):R1R2 -- the inside of a C*(NR three R4)-A-R5R6C*(NR three R4) [type, and R1- R8, A, and * express one of the semantics shown above.] It comes out and the diamine compound expressed is offered (claim 6).

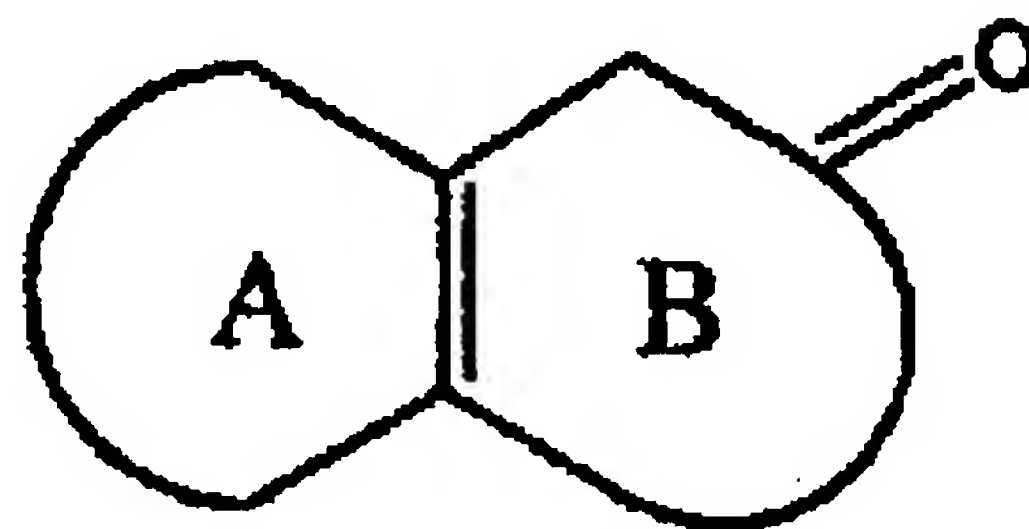
[0009] this invention -- the 3rd general formula (3) -- or (3') --

[0010]

[Formula 3]



(3)

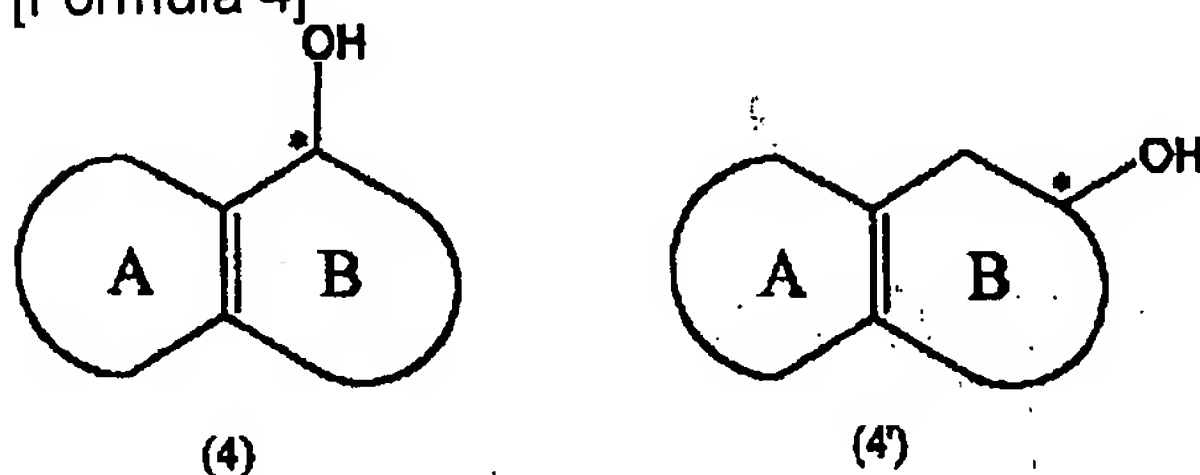


(3')

[0011] (A ring part expresses among a formula three to 8 membered-ring which may have a substituent. B ring part) you may have the substituent and four to 8 membered-ring which may also contain a hetero atom is expressed. the general formula (4) characterized by having the process which uses hydrogen gas or a hydrogen donor as a source of hydrogen, and carries out dissymmetry hydrogen reduction of the condensed-ring ketones expressed to the bottom of any one sort of the ruthenium compound of this invention, or two sorts or more of existence -- or (4') --

[0012]

[Formula 4]



[0013] (-- A ring part, B ring part, and * express the same semantics as the above among a formula.) -- the manufacture approach of optical-activity alcohols expressed is offered (claim 7).

[0014] Ra and Rc express the aryl group to which this invention may have the aralkyl radical or substituent which may have C1 which may have a hydrogen atom and a substituent respectively independently - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, and a substituent among a general formula (5):Ra-CO-CH(Rb)-Rc[type in the 4th.

[0015] Rb expresses one which is expressed with general formula (6):R9CO(R11) N-general formula (7):R9CO(R10CO) N-general formula (8):R9R11N- of radicals. here -- R9, R10, and R11 -- respectively -- becoming independent -- a hydrogen atom -- A formyl group, C1 which may have a substituent - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C1 which may have a substituent - C20 alkoxy group, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkoxy radical, the aralkyl radical which may have a substituent, The aryloxy group which may have the aralkyloxy radical which may have a substituent, the aryl group which may have a substituent, or a substituent is expressed, respectively, and it may join together and R9, R11, or R9 and R10 may form the nitrogen-containing heterocycle of 5 - 8 member.] -- expressing -- having -- alpha - amino -- a ketone -- a kind -- this invention -- a ruthenium - a compound -- some -- one -- a sort -- or -- two -- a sort -- more than -- existence -- the bottom -- hydrogen gas -- or -- a hydrogen donor -- hydrogen -- a source -- ***** -- using -- dissymmetry -- hydrogen reduction -- carrying out -- a process -- having -- a general formula -- (-- ten --) -- : -- Ra-C*H -- (-- OH --) - CH -- (-- Rb --) - Rc -- [-- a formula -- inside -- Ra -- Rb -- Rc -- and -- * -- the same semantics as the above -- expressing .] It comes out and the optical-activity beta-amino alcohol manufacture approach expressed is offered (claim 8).

[0016] the ruthenium compound of this invention -- acquisition -- it can manufacture easily, using an easy ruthenium salt (compound) as a start raw material. Moreover, the diamine compound of this invention can be suitably used as a ligand of the ruthenium compound of this invention. furthermore, the optical-activity alcohols which are expressed with said general formula (4) useful as synthetic intermediate field of physic and agricultural chemicals, and (4') (10) by using condensed-ring ketones or alpha-amino ketones as a start raw material according to the manufacture approach of the optical-activity alcohols of this invention, using this ruthenium compound as a dissymmetry reduction catalyst -- cheap sources of hydrogen, such as hydrogen gas, -- using -- high -- it can manufacture to stereoselective and high yield.

[0017]

[Embodiment of the Invention] Hereafter, this invention is explained to a detail. This invention is the approach of carrying out asymmetric reduction of a general formula (3) and (3') the condensed-ring ketones which are expressed, or the alpha-amino ketones expressed with a general formula (5), using the ruthenium compound expressed with ** general formula (1), the diamine compound expressed with the general formula (2) which can be suitably used as a ligand of ** this ruthenium compound, **, and this ruthenium compound as a dissymmetry reduction catalyst, and manufacturing optical-activity alcohols.

[0018] This invention is a ruthenium compound expressed with a general formula (1).

[0019] In a general formula (1) A Alkylene; cyclo propylenes of C1-C3, such as methylene, ethylene, and a propylene, Cyclo alkylenes of C3-C8, such as cyclobutylene, cyclo pentene, and cyclo hexylene; Phenylene, If propine [, such as naphthylene,]; or divalent heterocycle is expressed and it terrorism this ** to ** A furan, a pyran, dioxolane, a thiophene, thiopyran, a pyrrole, An imidazole, a pyrazole, oxazole, triazole, a thiazole, An iso thiazole, a pyridine, pyridazine, pyrazine, benzimidazole, A benzopyrazole, benzothiazole, a quinoline, indoline, a phenanthroline, The heterocycle of saturation, such as dioxolane-2-ON, dioxane, oxazolidine, oxazolidinone, a tetrahydrofuran, tetrahydrothiophene, and a sulfolane, or partial saturation is mentioned. Moreover, the alkylene group may include ether linkage in the location of arbitration.

[0020] these radicals may have the substituent further and aralkyloxy radicals, such as aryloxy group; benzyloxy radicals [, such as aryl group; phenoxy,], such as C1-C6 alkoxy-group; phenyls, such as C1-C6 alkyl-group; methoxies, such as methyl, ethyl, and propyl, and ethoxy ** propoxy, and naphthyl, are mentioned as this substituent.

[0021] When A is alkylene, either [R3 and R4] R1 or R2 may join together, and a ring may be formed.

[0022] Px expresses a phosphine ligand. As Px, it is a general formula, for example :P Although the single seat phosphine ligand expressed with RARBRC, 2 seat phosphine ligand expressed with general formula:RDREP-W-PRFRG are mentioned, it is desirable that it is optical activity.

[0023] General formula :P The phenyl group in which RA, RB, and RC may have independently C1-C20 alkyl-group; substituents, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, and a hexyl group, in the single seat phosphine ligand expressed with RARBRC, respectively; C3 - C8

cycloalkyl radical;, etc., such as cyclo propyl, cyclopentyl, and a cyclohexyl radical, are expressed. Moreover, two of RA, RB, and RC may join together, and the ring which may have a substituent may be formed.

[0024] As said phenyl group and a substituent of a ring For example, halogen atom; hydroxyl-group; amino groups, such as a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine; Methyl, C1 - C20 alkyl groups, such as ethyl, propyl, and butyl; Ethenyl, C2 - C20 alkenyl radicals, such as propenyl and a butenyl group; Cyclo propyl, C3 - C8 cycloalkyl radicals, such as cyclo butyl and a cyclopentyl group; Benzyl, Aralkyl radicals, such as alpha-methylbenzyl, alpha, and alpha-dimethylbenzyl radical; Phenyl, C1-C20 alkoxy-group; acyloxy radical; acyl groups, such as aryl group; methoxies, such as 1-naphthyl and 2-naphthyl group, ethoxy **n-propoxy, isopropoxy, and a butoxy radical; heterocycle radical; etc. is mentioned.

[0025] General formula :P As an example of a single seat phosphine ligand expressed with RARBRC A trimethyl phosphine, a triethyl phosphine, tributyl phosphine, Triphenyl phosphine, tri-cyclohexyl phosphine, the Tori (p-tolyl) phosphine, A diphenyl methyl phosphine, a dimethylphenyl phosphine, an isopropyl methyl phosphine, A cyclohexyl (O-anisyl)-methyl phosphine, 1-[2-(diphenyl phosphino) ferro SENIRU] ethyl methyl ether, The 3rd class phosphines, such as the 2-(diphenyl phosphino)-2'-methoxy -1 and 1'-binaphthyl, can mention as a suitable thing. Moreover, RA, RB, and RC, such as an ethyl methylbutyl phosphine, an ethyl methylphenyl phosphine, and an isopropyl ethyl methyl phosphine, can also use the phosphine ligand which consists of a substituent different three sorts.

[0026] In 2 seat phosphine ligand expressed with RDREP-W-PRFRG General formula : RD, RE, RF, and RG It becomes independent, respectively. Methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, C1 - C20 alkyl groups, such as n-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, and a hexyl group; Phenyl group; or cyclo propyl which may have a substituent, The ring which C3 - C8 cycloalkyl radical;, etc., such as cyclopentyl and a cyclohexyl radical; may be expressed, and RD, RE, or RF and RG may join together, and may have a substituent may be formed.

[0027] As said phenyl group and a substituent of a ring For example, halogen atom; hydroxyl-group; amino groups, such as a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine; Methyl, C1 - C20 alkyl groups, such as ethyl, propyl, and butyl; Ethenyl, C2 - C20 alkenyl radicals, such as propenyl and a butenyl group; Cyclo propyl, C3 - C8 cycloalkyl radicals, such as cyclo butyl and a cyclopentyl group; Benzyl, Aralkyl radicals, such as alpha-methylbenzyl, alpha, and alpha-dimethylbenzyl radical; Phenyl, C1-C20 alkoxy-group; acyloxy radical; acyl groups, such as aryl group; methoxies, such as 1-naphthyl and 2-naphthyl group, ethoxy **n-propoxy, isopropoxy, and a butoxy radical; heterocycle radical; etc. is mentioned.

[0028] W C1 - C5 alkylene-group; cyclo propylenes, such as methylene, ethylene, trimethylene, and a propylene radical, C3 - C6 cyclo alkylene groups, such as cyclobutylene, cyclo pentene, and a cyclo hexylene radical; Phenylene, Naphthylene, 1, the 1'-biphenyl -2, 2'-diyl, 1, 1'-binaphthyl -2, 2'-diyl, C2 - C20 alkenyl radicals, such as the propine radical; ethenyl and propenyl which may have substituents, such as 1, 1'-binaphthyl -7, and a 7'-diyl radical, isopropenyl, and a butenyl group; C2 - C20 alkynyl-group;, such as ethynyl and a propynyl radical, are expressed.

[0029] As a substituent of the aryl group which may have said substituent, C1

- C20 alkoxy-group [, such as C2-C20 alkenyl radical; methoxies, such as C1-C20 alkyl-group; ethenyl, such as methyl ethyl, propyl, and butyl, propenyl, and butenyl, ethoxy **n-propoxy, isopropoxy, and a butoxy radical,], etc. are mentioned, for example.

[0030] General formula: As an example of 2 seat phosphine ligand expressed with RDREP-W-PRFRG, bis-diphenyl phosphino methane, bis-diphenyl phosphino ethane, bis-diphenyl phosphinopropane, bis-diphenyl phosphino butane, bisdimethyl phosphino ethane, bisdimethyl phosphinopropane, etc. are mentioned.

[0031] Furthermore, it sets to this invention and they are 2 and a 2'-screw. - (diphenyl phosphino) It can illustrate as a 2 seat phosphine ligand with suitable derivatives, such as BINAP which has 1-5 radical substituents, such as alkyl and an alkoxy group, respectively, etc. for the two same benzene rings on -1, 1'-binaphthyl (BINAP) and the BINAP derivative that has substituents, such as an alkyl group and an aryl group, in the naphthyl ring of BINAP, the BINAP derivative which has a fluorine substituent, and the Lynn atom.

[0032] As these examples, they are 2 and a 2'-screw. - (G p-tolyl phosphino) - 1, 1'-binaphthyl (Tol-BINAP), 2, 2'-screw [screw (3, 5-dimethylphenyl) phosphino]-1, 1'-binaphthyl (Xylyl-BINAP), 1-[1' and 2-screw (diphenyl phosphino) ferro SENIRU] ethyl diamine, 2 2'-screw - (dicyclohexyl phosphino) -6, the 6'-dimethyl -1, a 1'-biphenyl, 2, 3-screw-(diphenyl phosphino) butane, 1-cyclohexyl -1, 2-screw-(diphenyl phosphino) ethane, The 1-permutation -3, a 4-screw-(diphenyl phosphino) pyrrolidine, 2, 3-O-isopropylidene -2, 3-dihydroxy -1, 4-screw-(diphenyl phosphino) butane, 1, 2-screw [(O-methoxyphenyl) phenyl phosphino] ethane, A permutation -1, 2-screw (phospho llano) benzene, 5, 6-screw-(diphenyl phosphino)-2-norbornene, N, N'-screw-(diphenyl phosphino)-N, N'-screw (1-phenylethyl) ethylenediamine, 1, a 2-screw-(diphenyl phosphino) propane, 2, a 4-screw-(diphenyl phosphino) pentane, [(5 6) -- (-- five -- ' -- six -- ' --) - a screw (methylene dioxy) -- a biphenyl - two -- two -- ' - diyl --] -- a screw (diphenylphosphine) -- one -- two - a screw (t-butyl methyl phosphino) -- ethane -- two -- four - a screw - (diphenyl phosphino) -- a pentane -- etc. -- mentioning -- having .

[0033] In addition, if the phosphine ligand which can be used for this invention is stabilized and a ruthenium compound can be formed, it will not be limited to the above-mentioned thing.

[0034] R1-R8 become independent, respectively. Hydrogen atom; methyl, ethyl, n-propyl, Isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, C1 which may have substituents, such as a hexyl group, - C20 alkyl group (preferably alkyl group of C1-C6); Ethenyl, n-propenyl, isopropenyl, n-butenyl, sec-butenyl, C2 which may have substituents, such as t-butenyl, pentenyl, and a hexenyl radical, - C20 alkenyl radical (preferably alkenyl radical of C2-C6); Cyclo propyl, C3 which may have substituents, such as cyclopentyl and a cyclohexyl radical, - C8 cycloalkyl radical; Benzyl, Aryl group; which may have substituents, such as aralkyl radical; which may have substituents, such as alpha-methylbenzyl, alpha, and alpha-dimethylbenzyl and alpha-ethyl benzyl, or phenyl, 1-naphthyl, and 2-naphthyl group, is expressed.

[0035] As a substituent of said C1 - C20 alkyl group, C2 - C20 alkenyl radical, C3 - C8 cycloalkyl radical, an aralkyl radical, and an aryl group For example, a

halogen atom; hydroxyl-group; permutation or non-permuted amino groups, such as a fluorine, chlorine, a bromine, and iodine; Methyl, Ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl one, t-pentyl, C1 - C20 alkyl groups, such as hexyl, heptyl, octyl, nonyl, DESHIRU, and dodecyl; Ethenyl, n-propenyl, isopropenyl, n-butenyl, sec-butenyl, t-butenyl, 1, 3-swine dienyl, n-pentenyl, 2-pentenyl, C2, such as 3-pentenyl and a hexenyl radical, - C20 alkenyl radical; Cyclo propyl, C3, such as cyclo butyl, cyclopentyl, and a cyclohexyl radical, - C8 cycloalkyl radical; Benzyl, Aralkyl radicals, such as alpha-methylbenzyl, alpha, and alpha-dimethylbenzyl and alpha-ethyl benzyl; Phenyl, C1, such as aryl group; methoxy [, such as 1-naphthyl and 2-naphthyl group,], ethoxy **, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, and t-butoxy radical, - C20 alkoxy-group; acyloxy radical; acyl group; or heterocycle radical; is mentioned.

[0036] As said permutation amino group, for example Methylamino, dimethylamino, Hydrocarbon groups, such as phenylamino and an N-methyl-N-phenylamino radical, 1 or the amino-group; acetylamino permuted two pieces, The acylamino radicals, such as a benzoylamino radical; Methanesulfonylamino, Sulfonylamino radicals, such as a toluenesulfonyl amino radical; N-methyl-N-acetylamino, N-ethyl-N-acetylamino, N-methyl-N-benzoylamino, N-alkyl-N-acylamino radicals, such as an N-ethyl-N-acylamino radical; annular imide radical [, such as N-alkyl-N-sulfonylamino radical; phthalimide radicals, such as an N-methyl-N-sulfonylamino radical and an N-ethyl-N-sulfonylamino radical,]; etc. is mentioned.

[0037] As said acyloxy radical, for example Acetoxy, ethyl carbonyloxy, Aralkyl carbonyloxy group [, such as phenylmethyl carbonyloxy group,]; etc. is mentioned. alkylcarbonyloxy radical [of C1-C12],, such as isopropyl carbonyloxy group, -- aryl-carbonyloxy group [, such as a benzoyloxy radical,]; -- as said acyl group, for example Alkyl carbonyl groups of C1-C12, such as propanoyl one and an isopropyl carbonyl group, Aryl carbonyl groups [, such as alkoxy carbonyl group; benzoyl], such as methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, and a t-butoxycarbonyl group; aralkyl carbonyl group [, such as a phenylmethyl carbonyl group,]; etc. is mentioned.

[0038] As said heterocycle radical, nitrogen-containing heterocycle radical [of saturation, such as ** sulfur heterocycle radical; pyrrolyl /, such as an oxygenated heterocycle radical; thienyl group, /, such as furanyl pyranlyl, and a dioxoranyl group, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, iso oxazolyl, thoria ZORIRU, thiazolyl, iso thiazolyl, pyridyl, PIRADAJIRU, pyrazinyl one, benzoimidazolyl, benzopyrazolyl, PENZO thiazolyl, quinolyl, anthranil, indolyl, and a phenanthro NIRIRU radical, or partial saturation]; etc. is mentioned, for example.

[0039] These substituents do not have especially a limit in the permutation location, the class of substituent, the number of substituents, etc. Also in these, the diamine compound all of R2, R3, R4, R6, R7, and whose R8 are hydrogen atoms is desirable from a viewpoint of composition and acquisition ease.

[0040] Moreover, in this invention, R1 or R2 can also use the diamine compound which either [R1 and R2] R7 or R8 either [R5 and R6] joined together in either R3, R4 or R5 and R6, and formed the ring.

[0041] As a desirable example of a diamine ligand expressed with general formula: $R_1R_2C^*(NR_3R_4)-A-R_5R_6C^*(NR_7R_8)$ among a general

formula (1) Optical activity 2, 4-diamino pentane, optical activity 2, 5-diaminohexan, The optical-activity screw (2-aminopropyl) ether, the optical-activity screw (2-amino-2-phenylethyl) ether, Optical activity 1, the 3-diamino - 1, 3-diphenyl propane, optical activity 1, the 4-diamino -1, 4-diphenyl butane, Optical activity 1, 2-screw (1-aminoethyl) benzene, optical activity 1, 2-screw (1-aminoethyl) cyclohexane, Optical activity 1, 1-screw (1-aminoethyl) cyclopentane, 3, 4-O-isopropylidene -(R [3], 4R)- Dihydroxy -(R [2], 5R)- Diaminohexan etc. is mentioned.

[0042] Next, the manufacture approach of the ruthenium compound of this invention is explained. As a start raw material used for the manufacture approach of a ruthenium compound, zerovalency, univalent, divalent, and the ruthenium of trivalent and further a high valence can be used. Also in these, the approach using Angew.Chem.Int.Ed. and a divalent ruthenium complex given in 37 and 1703 (1998) is simple. That is, the ruthenium compound expressed with a general formula (1) can be manufactured by adding a diamine compound after heating a divalent ruthenium-halide complex and the solvent solution of 2 seat phosphine ligand.

[0043] Hereafter, the manufacture approach of the ruthenium compound at the time of using a divalent ruthenium-halide complex as a start raw material is explained more to a detail. First, heat the divalent ruthenium-halide complex and divalent phosphine ligand of a start raw material among a solvent, they are made to react, and a corresponding phosphine-ruthenium-halide complex is obtained.

[0044] If it is the ruthenium complex which has a phosphine ligand and an amine ligand, and a replaceable ligand as a divalent ruthenium-halide complex of a start raw material, it will not be restricted especially. Ruthenium halide; which aromatic compounds, such as a ruthenium halide compound; [2 ruthenium chloride (benzene)] dikaryon which dienes, such as [ruthenium chloride (norbornadiene)] coenocyte, [2 ruthenium chloride (cyclo-octadiene)] coenocyte, and [a screw (methyl allyl compound) ruthenium (cyclo-octadiene) etc.], configured, [2 ruthenium chloride (p-cymene)] dikaryon, [2 ruthenium chloride (trimethyl benzene)] dikaryon, and [2 ruthenium chloride (hexamethylbenzene)] dikaryon, configured as the example is mentioned. [2]

[0045] the amount of the phosphine ligand used -- one mol of ruthenium-halide complexes -- receiving -- the case of a single seat -- usually -- a two to 3 time mol -- desirable -- 2 double mol -- it is -- the case of two seats -- usually -- 1 - 2 double mol -- it is equimolar preferably.

[0046]

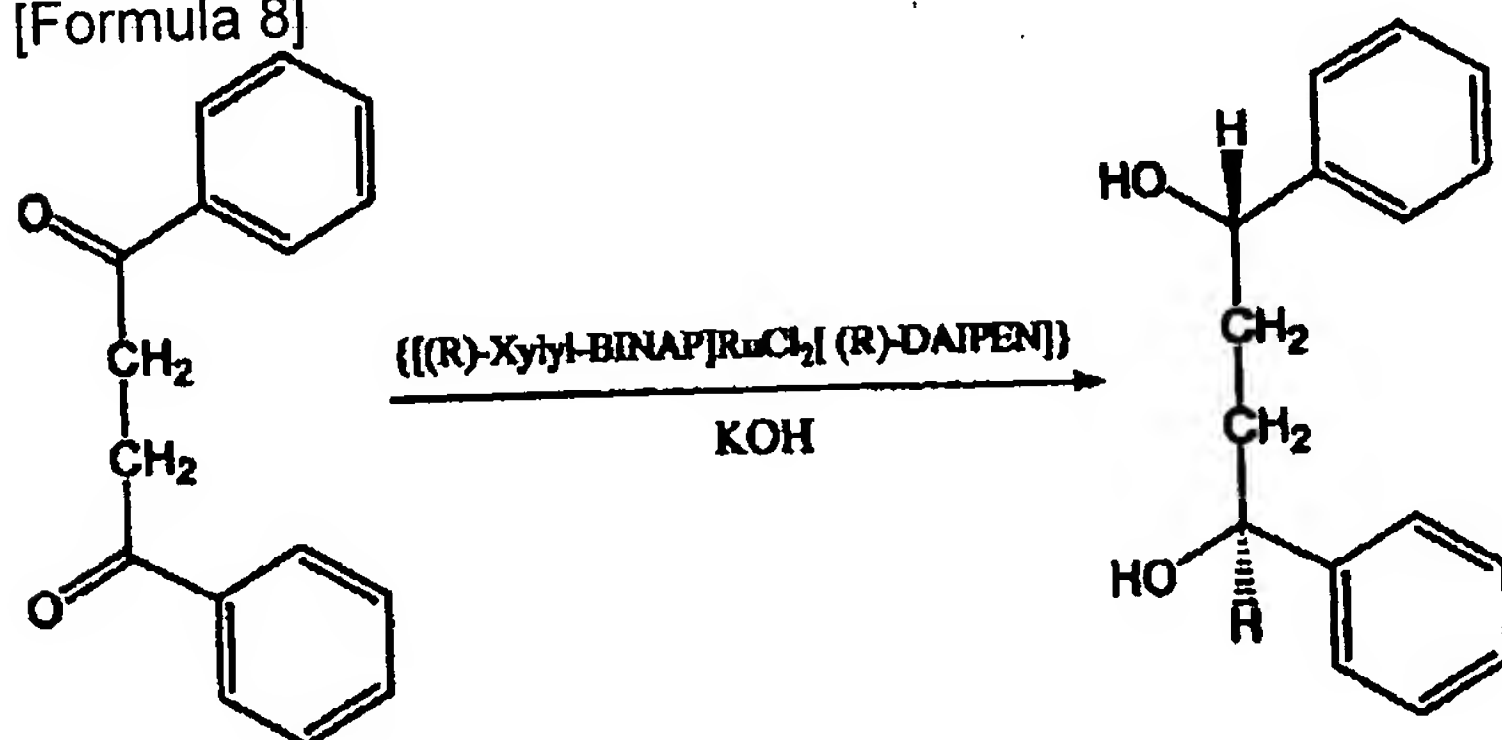
Since it became timeout time, translation result display processing is stopped.

EXAMPLE

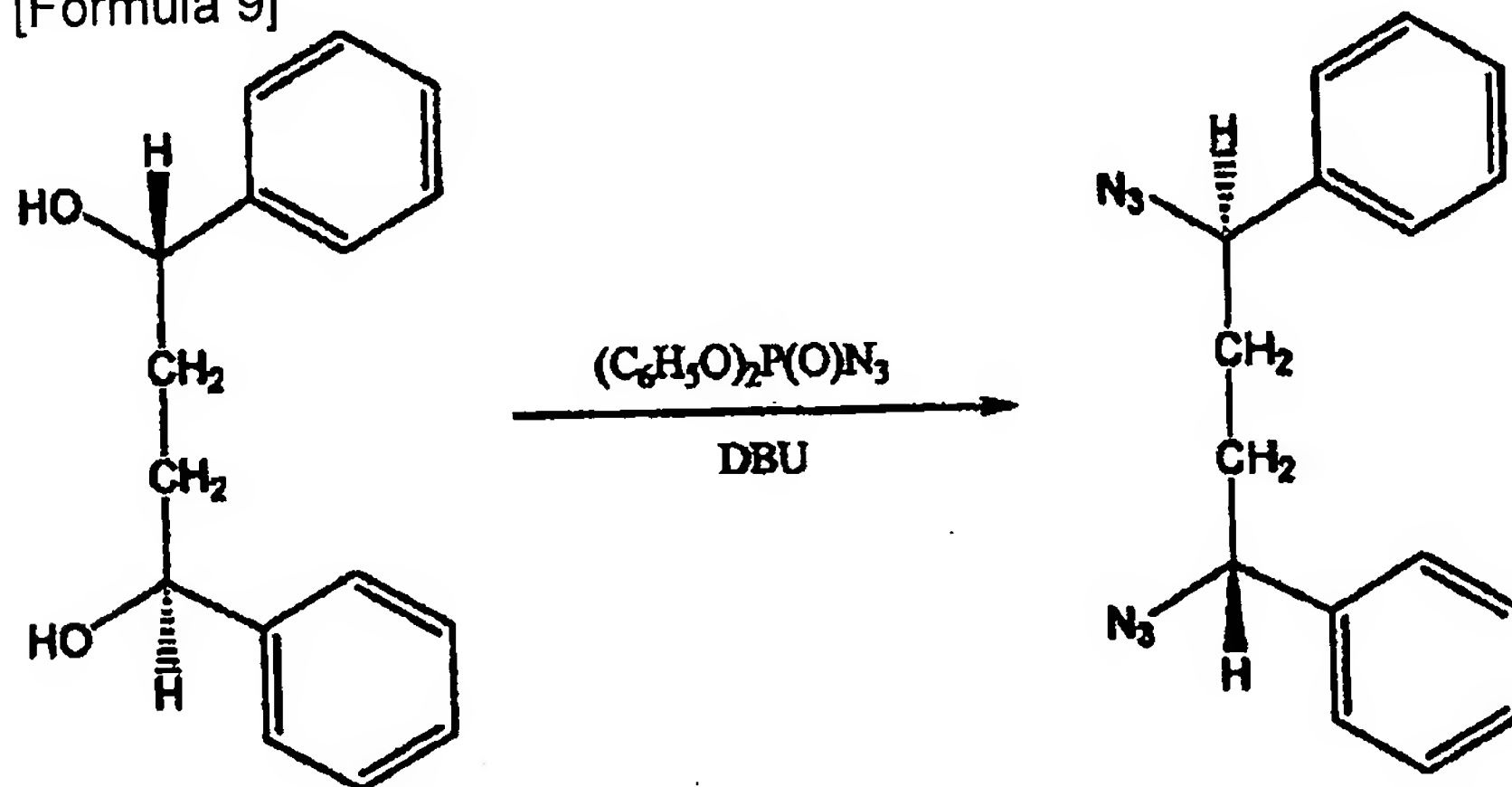
[Example] Next, although an example explains this invention in detail, this inventions are not these things limited to seeing. In addition, the equipment used for measurement of the physical properties in each example is as follows.

NMR spectrum: Varian GEMINI-300 (300MHz), angle-of-rotation: JASCO made from Varian DIP-360, high-performance-chromatography [by Jasco Corp.]: LC-10Advp, SPD-10Avp, gas-chromatography [by Shimadzu Corp.]: GC-17A, C-R7A Plus, Shimadzu Corp. make [0113] (Example 1 of reference) Composition of -1, 4-dihydroxy -1, and 4-diphenyl butane (S, S) [0114]

[Formula 8]



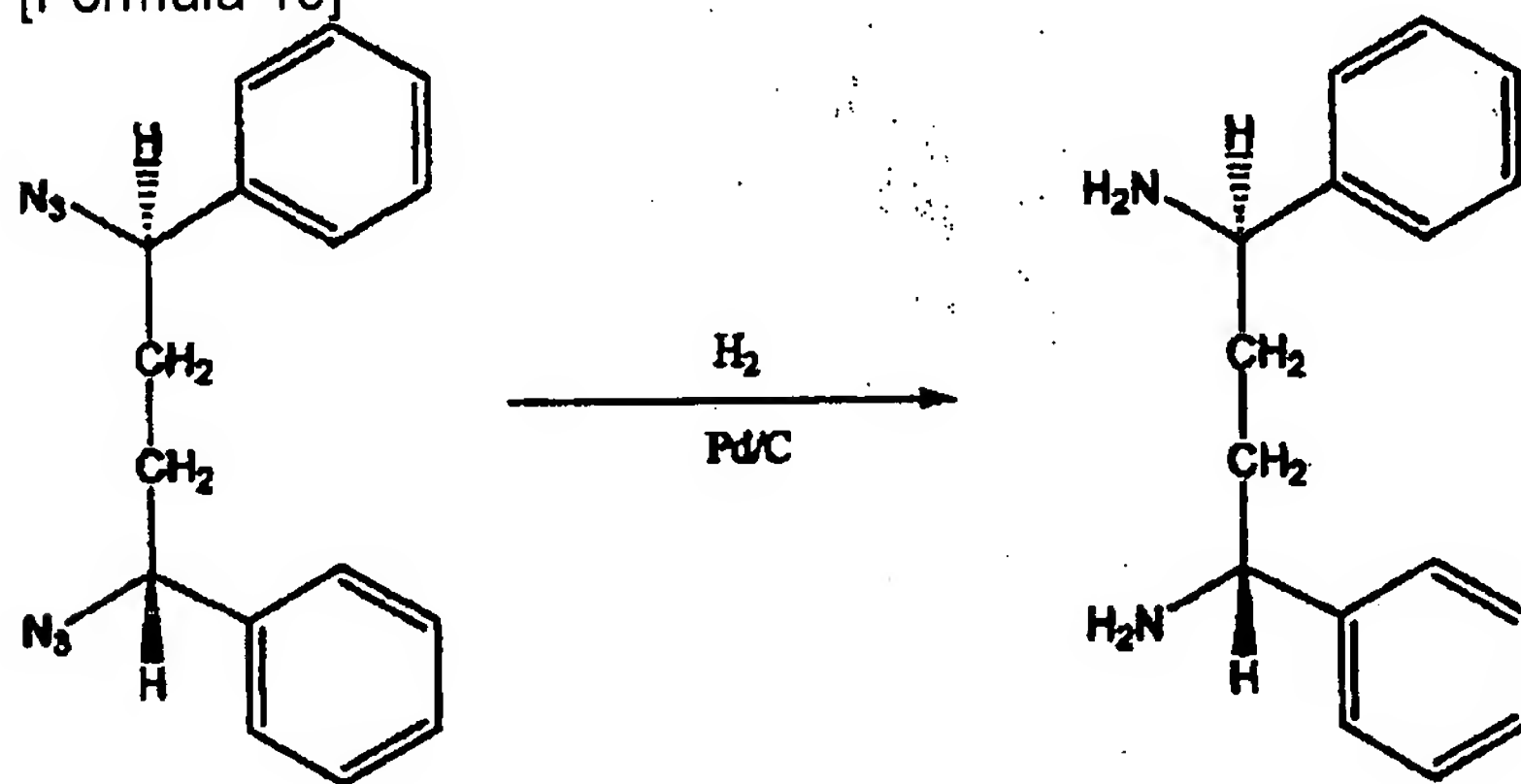
[0115] 1, 4-dioxo -1, a 4-diphenyl butane 0.477g (2mmol) isopropanol 3ml solution, Toluene 5ml and 0.2ml (1M) of potassium-hydroxide isopropanol solutions are mixed and deaerated. [(R) -Xylyl-BINAP] RuCl_2 [(R)-1 and 1'-JIANISHIRU-2-isopropyl -1 and 2-ethylenediamine (:J.Am.Chem.Soc. [which is abbreviated to (R)-DAIPEN], and [120, 13529] (1998))] 12mg (0.01mmol) It added. Then, hydrogen was pressed fit to eight atmospheric pressures and it stirred at the room temperature for 18 hours. The silica gel column chromatography (a hexane/ethyl acetate = 1/1) refined reaction mixture, and (S, S)-1 of purpose, 4-dihydroxy -1, and 4-diphenyl butane 0.43g was obtained. 90% [0116] of yield (Example 2 of reference) Composition of -1, 4-diazido -1, and 4-diphenyl butane (R, R) [0117]



[0118] It added at 0 degree C, stirring diphenyl phosphoryl azide 1.78g (2.72mmol) in the toluene 6ml solution of (S, S)-1, 4-dihydroxy -1, and 4-diphenyl butane 0.55g (2.27mmol) and DBU 0.7ml (2.72mmol). After stirring at a room temperature for 18 hours, reaction mixture was opened in dilute hydrochloric acid, and ethyl acetate extracted. (R, R)-1 of purpose, 4-diazo -1, and 4-diphenyl butane 0.21g was obtained by refining the residue which dried the organic layer with sulfuric anhydride magnesium, and was condensed and obtained with a silica gel column chromatography (a hexane/ethyl acetate = 10/1): 32% [0119] of yield 1 H-NMR(CDCl₃, δ ppm): 7.5-7.3 (m, 10H), 4.4 (t, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.7 (m, 2H)

[0120] (Example 1) Composition of -1, the 4-diamino -1, and 4-diphenyl butane hydrochloride (R, R) [0121]

[Formula 10]



[0122] Palladium carbon 0.1g was added to the (R, R)-1, 4-diazo -1, and 4-diphenyl butane 0.21g (0.83mmol) ethanol 6ml solution 5%, the hydrogen permutation of the system of reaction was carried out, and it stirred under ordinary temperature and ordinary pressure for 48 hours. Insoluble matter was carried out the ** exception from the reaction solution after reaction termination, concentrated hydrochloric acid was added to filtrate, it condensed, and the depositing crystal was separated. Ethyl acetate washed the obtained crystal and -1, the 4-diamino -1, and 0.1g of 4-diphenyl butane hydrochlorides made into the purpose (R, R) were obtained by drying. 37% [0123] of yield 1 H-NMR(DMSO-d₆, δ ppm): 8.6 (s, 6H), 7.4 (s, 10H), 4.2 (m, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.5 (m, 2H)

[α] D₂₄ = -10.1 degree (c = 1.0, MeOH)

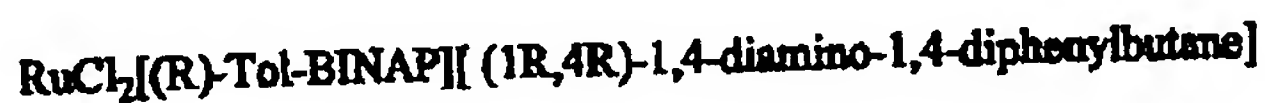
[0124] (Example 2) Composition of RuCl₂ [(S)-Tol-BINAP], and [(2R, 5R) -2 and 5-diaminohexan] [0125]

[Formula 11]



[0126] After adding and deaerating isopropanol 2ml, (R [2],R[5])-2, and 5-diaminohexan 5mg (0.025mmol) in a SHURENKU tube, 25mg (0.025mmol) of DMF addition products of RuCl₂ [(S)-Tol-BINAP] was added, and it was made to dissolve. The specified substance was obtained by carrying out reduced

pressure distilling off of the solvent. The singlet peak was observed by 43.9 ppm as a result of measuring ^{31}P -NMR (CDCl_3) of this compound.
 [0127] (Example 3) Composition of RuCl_2 [(R)-Tol-BINAP], and [(1R, 4R) -1, the 4-diamino -1 and 4-diphenyl butane] [0128]
 [Formula 12]



[0129] After adding and deaerating isopropanol 2ml, (R [1], R [4]) -1, 4-diamino -1, and 4-diphenyl butane 8mg (0.025mmol) in a SHURENKU tube, 25mg (0.025mmol) of DMF addition products of RuCl_2 [(R)-Tol-BINAP] was added, and it was made to dissolve. The specified substance was obtained by carrying out reduced pressure distilling off of the solvent. The singlet peak was observed by 44.6 ppm as a result of measuring ^{31}P -NMR (CDCl_3) of this compound.

[0130] (Example 3 of reference) 3, the composition 3 of a 4-O-isopropylidene-(R [3], 4R)-dihydroxy-(R [2], 5R)-diazido hexane, and 4-O-isopropylidene-(R [3], 4R)-dihydroxy-(2S, 5S)-hexandiol Bis-methane sulfonate 1.52g (4.4mmol) was dissolved in DMSO 15ml, 1.27g (17.5mmol) of sodium azides was added, and it agitated at 50 degrees for 24 hours. After reaction termination, water was added to the reaction solution and ethyl acetate extracted. 0.71g of diazido objects was acquired by refining the residue which dried the organic phase with sulfuric anhydride magnesium, and was condensed and obtained with a silica gel column chromatography (a hexane/ethyl acetate = 10/1). 67% of yield.

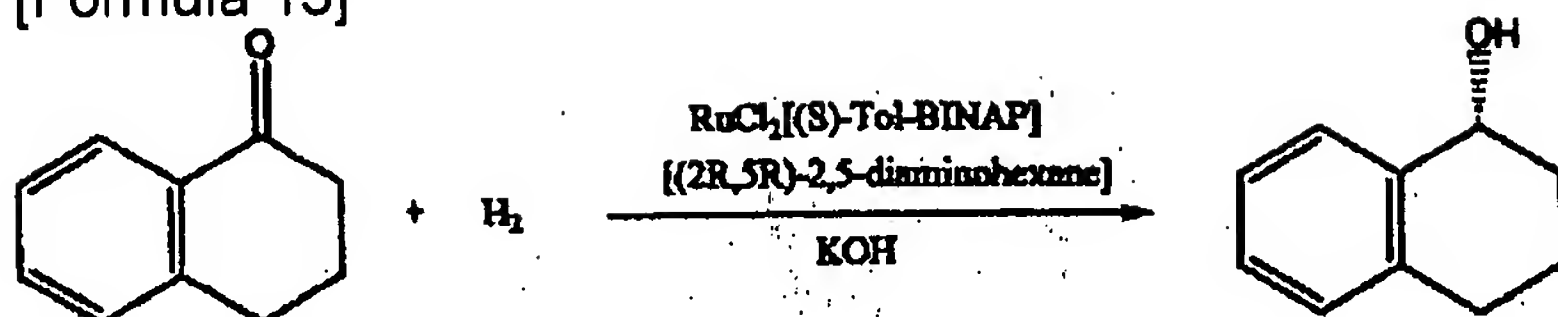
[0131] (Example 4) 3, 4-O-isopropylidene [-(R / 3 /, 4R)- Dihydroxy / -(R / 2 /, 5R)- Diazido hexane 0.71g was dissolved in methanol 5ml, palladium carbon 0.1g was added 5%, the hydrogen permutation was carried out and the system of reaction was agitated under ordinary temperature and ordinary pressure for 24 hours.] -(R [3], 4R)- Dihydroxy -(R [2], 5R)- The composition 3 of diaminohexan; 4-O-isopropylidene Insoluble matter was carried out the ** exception from the reaction solution after reaction termination, the residue which condensed filtrate and was obtained was distilled with a KUGERU roll (160 degrees / 5mmHg), and 0.49g of specified substance was obtained. Yield 88% ^1H -NMR(CDCl_3 , δ ppm): 3.68 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 1.46 (bs, 4H), 1.39 (s, 6H), 1.16 (d, J= 6.4Hz, 6H)

[α] $^{23}_D$ = 28.9 degrees (c= 1.4, MeOH) of D

[0132] (Example 5) Isopropanol 5ml deaerated in the synthetic SHURENKU tube of RuCl_2 [(S)-binap], and [3 and 4-O-isopropylidene-(R [3], 4R)-dihydroxy-(R [2], 5R)-diaminohexan], 3, 4-O-isopropylidene -(R [3], 4R)-Dihydroxy -(R [2], 5R)- Diaminohexan 50mg (0.266mmol) and [RuCl_2 (cymene)] $_2$ 82mg (0.134mmol) were added, and it agitated under reflux for 30 minutes. Then, (S)-BINAP 166mg (0.266mmol) was added and it agitated under reflux for 45 minutes. After cooling, the crystal which added the hexane and deposited was carried out the ** exception, and the specified substance was obtained. The singlet peak was observed by 45.4 ppm as a result of measuring ^{31}P -NMR (CDCl_3) of this compound.

[0133] (Example 6) (R) Composition of a -1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-

naphthol [0134]
[Formula 13]



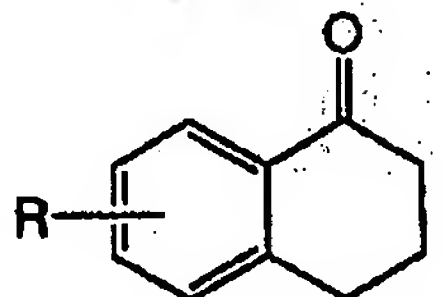
[0135] After adding and deaerating (R [2], R[5]) -2, 1mg [of 5-diaminohexan hydrochlorides] (0.005mmol), and tetralone 0.37g (2.5mmol), and potassium-hydroxide isopropanol solution (1M) 75microl, and isopropanol 1.5ml at a room temperature the bottom of an argon ambient atmosphere, and in a short form autoclave (capacity of 100ml), 5mg (0.005mmol) of DMF addition products of RuCl₂ [(S)-Tol-BINAP] was added. Hydrogen was pressed fit to eight atmospheric pressures in the system of reaction, and it stirred at the room temperature for 1.5 hours. The silica gel column chromatography (eluate: diethylether) refined the reaction mixture, and optical-isomer mixture was obtained. When the optical purity of this thing was measured with the gas chromatography (mobile phase: helium, column: CP-Chiralcel-Dex CB, Chrompack make) 64% of invert ratios, it was ee 91%.

[0136] On the same conditions as an example 6, the optical purity (%ee) of the resultant at the time of changing the tetralone of a raw material was shown in the 1st table.

[0137]

[Table 1]

第 1 表

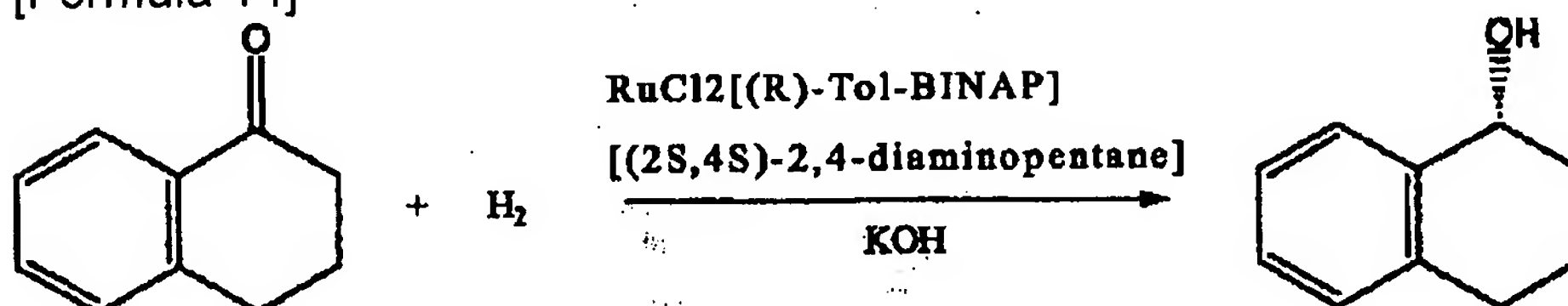
	基質  R	反応生成物の光学純度 (% ee)
I - 1	7-クロロ	90 ^{b)}
I - 2	7-メトキシ	91 ^{a) b)}
I - 3	6, 7-ジメトキシ	95 ^{b)}
I - 4	5-メトキシ	95 ^{a)}

a) ホスフィン配位子: (S) - B I N A P

b) S / C = 200

[0138] (Example 7) (S) Composition of a -1, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol [0139]

[Formula 14]



[0140] After adding and deaerating (S, S)-2, 4-diamino pentane hydrochloride 1.mg (0.005mmol), tetralone 0.37g (2.5mmol), and potassium-hydroxide

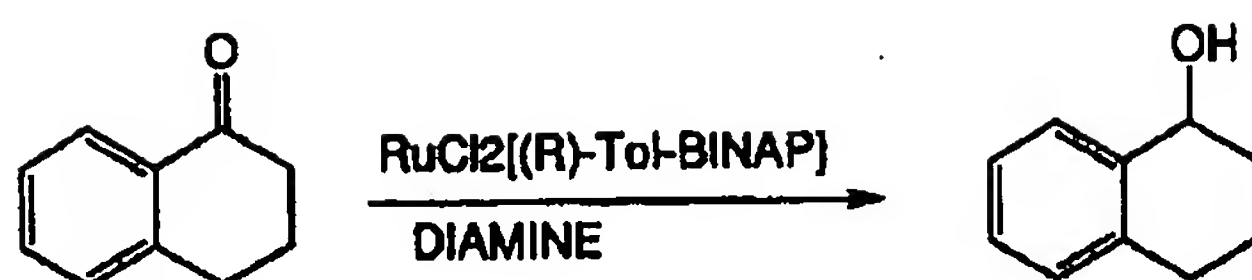
isopropanol (1M) 75microl and isopropanol 3ml at a room temperature the bottom of an argon ambient atmosphere, and in a short form autoclave (capacity of 100ml), 5mg (0.005mmol) of DMF addition products of RuCl₂ [(R)-Tol-BINAP] was added. After pressing hydrogen gas fit to eight atmospheric pressures in the system of reaction and stirring at a room temperature for 1.5 hours, the silica gel column chromatography (eluate: diethylether) refined the reaction mixture, and optical-isomer mixture was obtained. 83% of invert ratios. When the optical purity of this thing was measured with high performance chromatography (mobile phase: a hexane / isopropanol =9/1, column:Chiralcel alumnus, Daicel Chemical Industries, Ltd. make), it was ee 75%.

[0141] Invert ratio [of a (S)-1 obtained by reacting by changing diamine on the same conditions as example 7, 2 and 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol] % and optical-purity %ee were shown in the 2nd table.

[0142]

[Table 2]

第 2 表



No.	DIAMINE	転化率%	光学純度 % e e
II-1		94	84
II-2		91	87
II-3		61 ^{a)}	86
II-4		96	86
II-5		97	86
II-6		97 ^{b)}	85
II-7		>99 ^{c) d)}	90

a) 反応時間：2 h r

b) 反応時間：18 h r

c) ホスフィン配位子：(S)-Tol-BINAP

d) (R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールが生成

[0143] (Example 8) Optical-activity 7-methoxy - in the synthetic short form autoclave (capacity of 100ml) of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol After adding 7-methoxy-1-tetralone 0.19g (1mmol) and $\text{RuCl}_2[(R)\text{-binap}] [(R [1], 4R) -1, 4\text{-diphenyl butane -1, and 4-diamine}]$ 5mg (0.005mmol) and carrying out an argon permutation Deaerated isopropanol 2.5ml and 100micro (1M) of potassium-hydroxide isopropanol solutions I were added. Hydrogen was pressed fit to eight atmospheric pressures in the system of reaction, and it agitated at the room temperature for 1.5 hours. The silica gel column chromatography (a hexane/ethyl acetate = 2/1) refined the reaction mixture,

and optical-isomer mixture was obtained quantitatively. When the optical purity of this thing was measured with high performance chromatography (mobile phase: a hexane / isopropanol = 92/8, column: Chiralcel OD-H, Daicel Chemical Industries, Ltd. make), it was ee 92%.

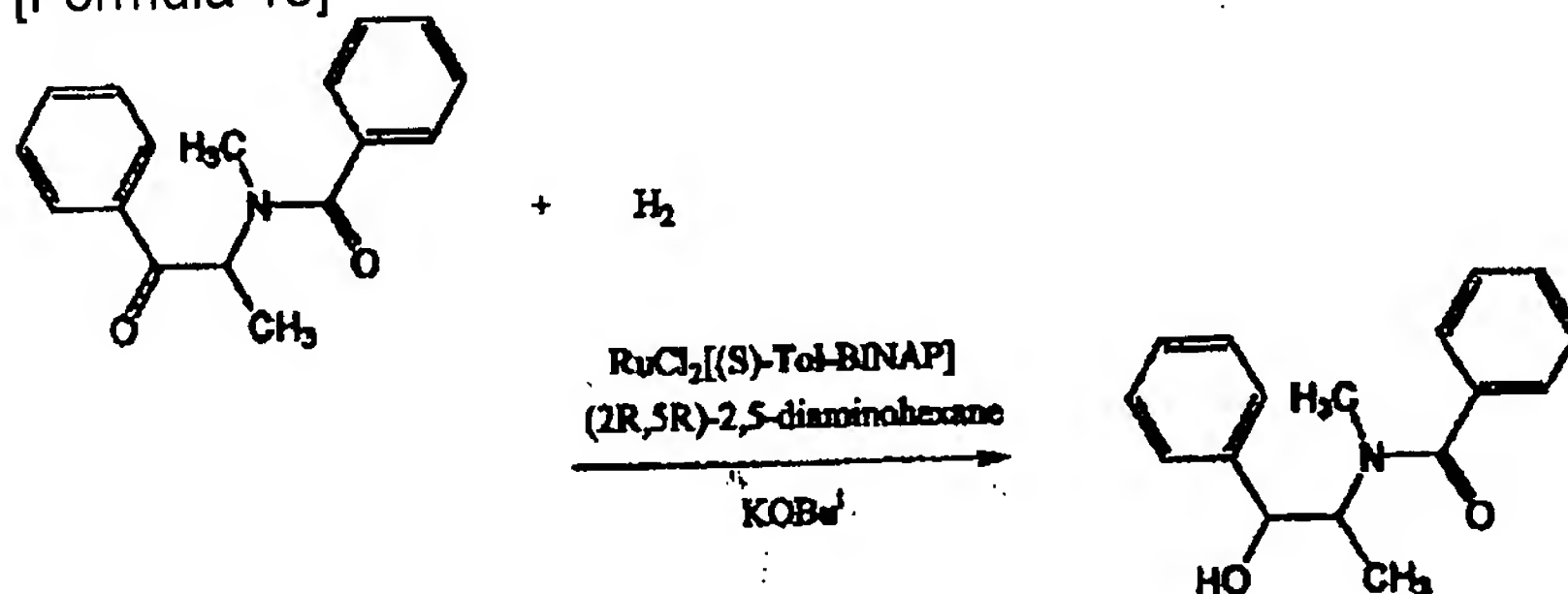
[0144] (Example 9) Optical-activity 5-methoxy - in the synthetic short form autoclave (capacity of 100ml) of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol After adding 5-methoxy-1-tetralone 0.41g (2.5mmol) and $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-binap}]$ [(R [2], 5R) - diaminohexan] 5mg (0.005mmol) and carrying out an argon permutation Deaerated isopropanol 2ml and 100micro (1M) of potassium-hydroxide isopropanol solutions I were added. Hydrogen was pressed fit to eight atmospheric pressures in the system of reaction, and it agitated at the room temperature for 2 hours. The silica gel column chromatography (a hexane/ethyl acetate = 2/1) refined the reaction mixture, and 0.36g of optical-isomer mixture was obtained. When the optical purity of this thing was measured 87% of yield with high performance chromatography (mobile phase: a hexane / isopropanol = 9/1, column: Chiralcel alumnus, Daicel Chemical Industries, Ltd. make), it was ee 95%.

[0145] (Example 10) Optical-activity cis--2-methyl - in the synthetic short form autoclave (capacity of 100ml) of a 1, 2, 3, and 4-tetrahydro-1-naphthol After adding $\text{RuCl}_2[(\text{S})\text{-binap}]$ [3 and 4-O-isopropylidene-(R [3], 4R)-dihydroxy-(R [2], 5R)-diaminohexan] 5mg (0.005mmol) and carrying out an argon permutation It added, after deaerating what dissolved potassium-hydroxide isopropanol solution (1M) 100microl and 2-methyl-1-tetralone 0.16g (1mmol) in isopropanol 2.5ml Naka. Hydrogen was pressed fit to eight atmospheric pressures in the system of reaction, and it agitated at the room temperature for 2 hours. When this thing was measured with the gas chromatography (mobile phase: helium, column: betaDEX325, Spelco make), they were 98%de and 88%ee conversion ratio >99%.

[0146] (Example 1 of a comparison) It experimented on the same conditions as an example 10 except having used 1R and (R[2])-diphenyl ethylenediamine as diamine, using (R)-Xylyl-BINAP as a phosphine ligand. They were de, 84%ee (cis object), and 33%ee (trans object) 26% 26% of invert ratios.

[0147] (Example 11) Optical-activity-1-phenyl -2 -(N-methyl-N-benzoylamino)- Composition of 1-propanol [0148]

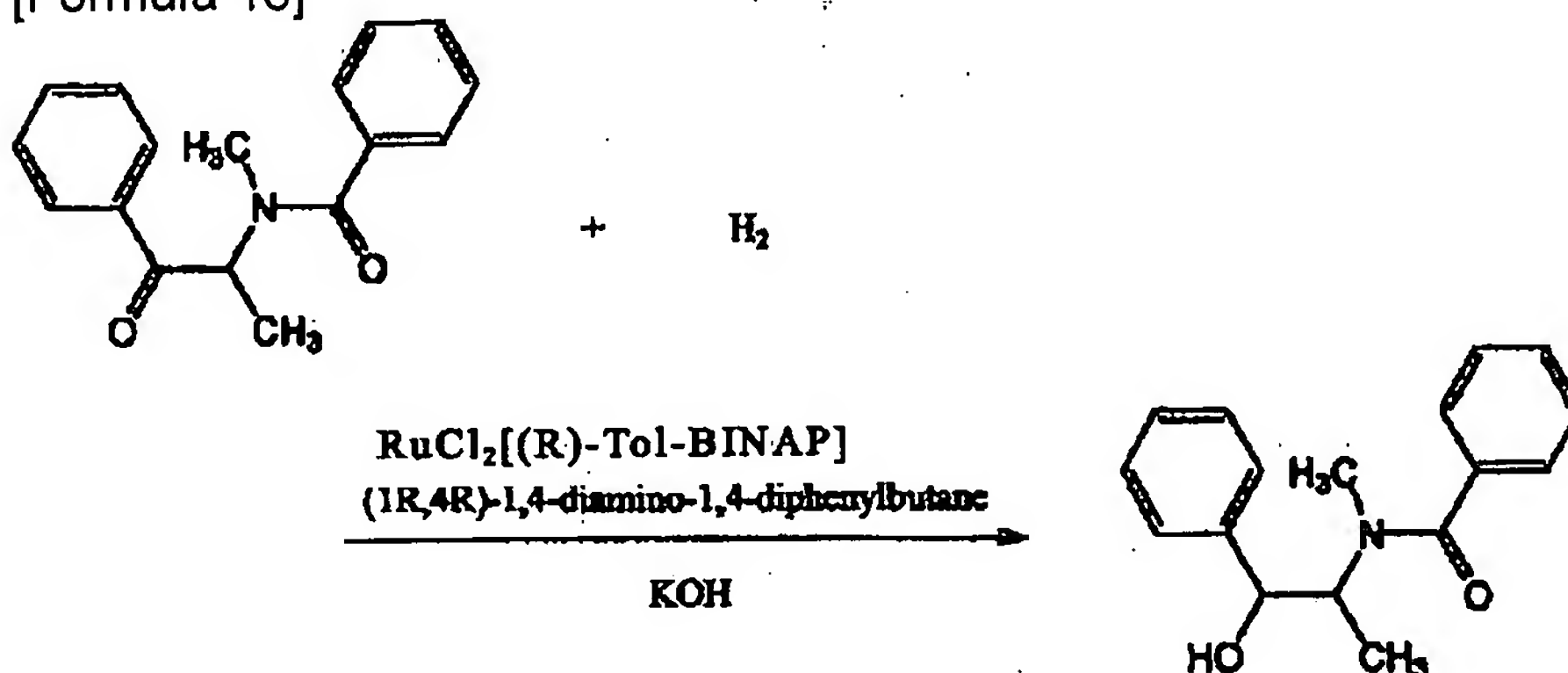
[Formula 15]



[0149] The bottom of an argon ambient atmosphere, and in a short form autoclave (capacity of 100ml) (R [2], R [5]) - 2, 2.2mg (0.0125mmol) of 5-diaminohexan hydrochlorides, 1-phenyl-2-(N-methyl-N-benzoyl) amino propane-1-ON 0.67g (2.5mmol), After adding and deaerating isopropanol

1.5ml solution and isopropanol 5ml of a 0.1-N t-butoxy potassium at a room temperature, 12.5mg (0.0125mmol) of DMF addition products of RuCl₂ [(S)-Tol-BINAP] was added. After pressing hydrogen fit to 12 atmospheric pressures in the system of reaction and stirring at 25 degrees C for 1 hour, a silica gel column chromatography (eluate: diethylether) refines a reaction mixture, and it is optical-activity-1-phenyl. - 2 -(N-methyl-N-benzoylamino)- 1-propanol 0.65g was obtained. 97% [0150] of yield When the optical purity and diastereomer purity of this thing were measured with high performance chromatography (mobile phase: a hexane / ethanol =15/1, column:Chiralcel OJ, Daicel Chemical Industries, Ltd. make), optical purity was ee 89% and diastereomer purity was more than 99%de.

[0151] (Example 12) Optical-activity-1-phenyl -2 -(N-methyl-N-benzoylamino)-
Composition of 1-propanol [0152]
[Formula 16]



[0153] The bottom of an argon ambient atmosphere, and in a short form autoclave (capacity of 100ml) (R [1],R[4])-1, 4-diphenyl butane -1, and 4-diamine 3.6mg (0.01mmol), 1-phenyl-2-(N-methyl-N-benzoyl) amino propane-1-ON 0.53g (2mmol), After adding and deaerating potassium-hydroxide isopropanol (1M) 100microl and isopropanol 5ml at a room temperature, 10mg (0.01mmol) of the DMF addition product of RuCl₂ [(R)-Tol-BINAP] was added. After pressing hydrogen gas fit to 12 atmospheric pressures in the system of reaction and stirring at 25 degrees C for 1 hour, a silica gel column chromatography (eluate: diethylether) refines a reaction mixture, and it is optical-activity-1-phenyl. - 2 -(N-methyl-N-benzoylamino)- 1-propanol 0.5g was obtained. 94% [0154] of yield When the optical purity and diastereomer purity of this thing were measured with high performance chromatography (mobile phase: a hexane / ethanol =15/1, column:Chiralcel OJ, Daicel Chemical Industries, Ltd. make), it was ee 94% of optical purity, and was 99% more than of diastereomer purity de.

CLAIMS

[Claim 1] a general formula -- X and Y among a (1):Ru(X) (Y) (Px)
n1[R1R2C*(NR three R4)-A-R5R6C*(NR seven R8)] [type A hydrogen atom,
a halogen atom, a carboxyl group, a hydroxyl group, or C1 - C20 alkoxy group
is expressed independently, respectively. Px A phosphine ligand is expressed

and R1-R8 become independent, respectively. A hydrogen atom, The aryl group which may have the aralkyl radical or substituent which may have C1 which may have a substituent - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, and a substituent is expressed. Moreover, in either [R5 and R6] R3 or R4 R7 or R8 may join together, and R1 or R2 may form a ring. A expresses the divalent heterocycle which may have the propine which may have C1 which may have substituent and may have ether linkage - C3 alkylene, C3 which may have the substituent - C8 cyclo alkylene, and a substituent, or a substituent. When A is alkylene, either [R5 and R6] R1 or R2 may join together, and a ring may be formed. It is the radical expressed, and it is shown that * is an asymmetric carbon atom and n1 expresses the integer of 1 or 2.] The ruthenium compound come out of and expressed.

[Claim 2] The ruthenium compound according to claim 1 characterized by the diamine in a general formula (1) according to claim 1 being general formula (2): $[R1R2C^*(NR \text{ three } R4)-A-R5R6C^*(NR \text{ three } R4)]$ (the inside of a formula, and A, R1, R2, R3, R4, R5 and R6 being the same as that of claim 1).

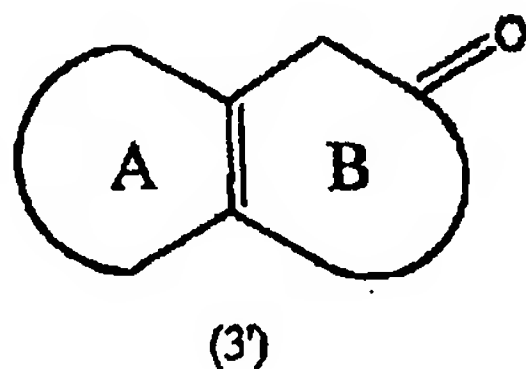
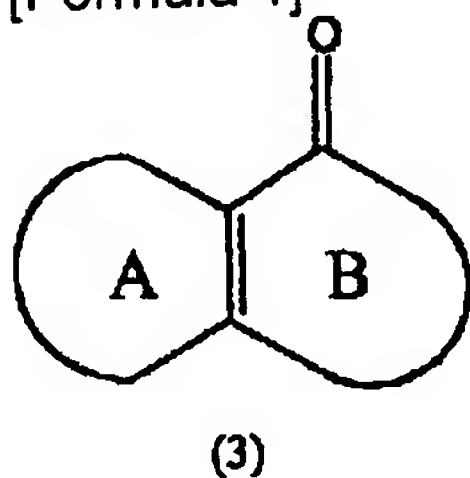
[Claim 3] The ruthenium compound according to claim 1 characterized by the diamine in a general formula (1) according to claim 1 being general formula (2'): $[R1R2C^*(NR \text{ three } R4)-A-R1R2C^*(NR \text{ three } R4)]$ (the inside of a formula, and A, R1, R2, R3 and R4 being the same as that of claim 1).

[Claim 4] The ruthenium compound according to claim 1 characterized by A in a general formula (1) according to claim 1 being C1 - C3 alkylene.

[Claim 5] Claim 1 and claim 3 whose R2, R3, R4, R6, R7, and R8 in a general formula (1) according to claim 1 are a hydrogen atom, a ruthenium compound according to claim 4.

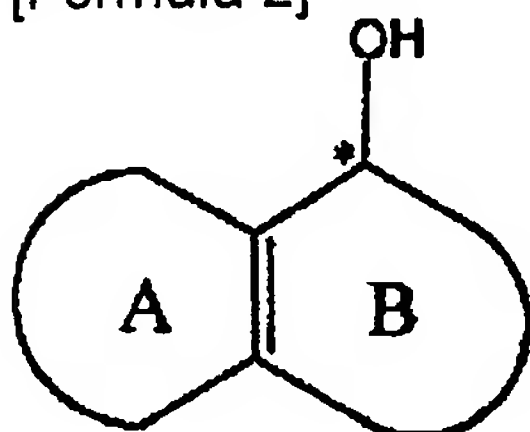
[Claim 6] General formula (2) Diamine compound expressed with : $[R1R2C^*(NR \text{ three } R4)-A-R5R6C^*(NR \text{ three } R4)]$ (the inside of a formula, and R1, R2, R3, R4, R5 and R6 are the same as that of claim 1).

[Claim 7] a general formula (3) -- or (3') --
[Formula 1]

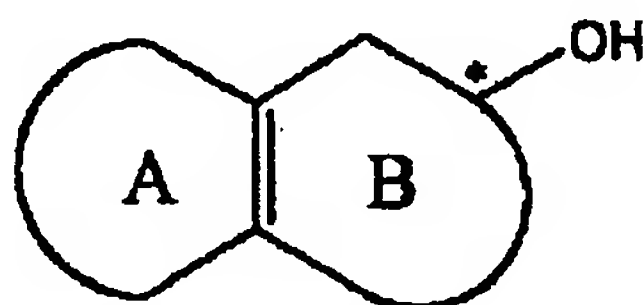


(-- A ring part expresses among a formula 3 which may have a substituent - 8 membered-ring, and B ring part may have the substituent and expresses 4 - 8 membered-ring which may also contain a hetero atom.) -- the general formula (4) which has the process which makes hydrogen gas or a hydrogen donor the source of hydrogen, and carries out dissymmetry hydrogen reduction of the condensed-ring ketones expressed to the bottom of existence of a ruthenium compound according to claim 1 to 4 -- or (4') --

[Formula 2]



(4)



(4')

(-- A ring part, B ring part, and * express the same semantics as the above among a formula.) -- the manufacture approach of optical-activity alcohols expressed.

[Claim 8]

General-formula (5): Ra and Rc express independently the aryl group which may have the aralkyl radical or substituent which may have a hydrogen atom, C1 which may have a substituent - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, and a substituent among a Ra-CO-CH(Rb)-Rc[type, respectively. Rb expresses one which is expressed with general formula (6):R9CO(R11) N-general formula (7):R9CO(R10CO) N-general formula (8):R9R11N- of radicals. here -- R9, R10, and R11 -- respectively -- becoming independent -- a hydrogen atom -- A formyl group, C1 which may have a substituent - C20 alkyl group, C2 which may have a substituent - C20 alkenyl radical, C1 which may have a substituent - C20 alkoxy group, C3 which may have a substituent - C8 cycloalkyl radical, The aryloxy group which may have C3 which may have a substituent - C8 cycloalkoxy radical, the aralkyl radical which may have a substituent, the aralkyloxy radical which may have a substituent, the aryl group which may have a substituent, or a substituent is expressed. Moreover, it may join together and R9, R11, or R9 and R10 may form the nitrogen-containing heterocycle of 5 - 8 member. alpha-amino ketones expressed with] the general formula which has the process which makes hydrogen gas or a hydrogen donor the source of hydrogen, and carries out dissymmetry hydrogen reduction to the bottom of existence of one of ruthenium compounds according to claim 1 to 4 -- Ra, Rb, Rc, and * express the same semantics as the above among a (10):Ra-C*H(OH)-CH(Rb)-Rc[type.] The manufacture approach of optical-activity beta-amino alcohol come out of and expressed.

[Translation done.]

This Page Blank (uspro)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2002-284790
(P2002-284790A)

(43)公開日 平成14年10月3日(2002.10.3)

(51)IntCl. ⁷	識別記号	F I	キーワード(参考)
C 0 7 F 15/00		C 0 7 F 15/00	A 4 G 0 6 9
B 0 1 J 31/24		B 0 1 J 31/24	Z 4 H 0 0 6
C 0 7 B 53/00		C 0 7 B 53/00	B 4 H 0 3 9
C 0 7 C 29/145		C 0 7 C 29/145	4 H 0 5 0
33/26		33/26	

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2002-6604(P2002-6604)
(22)出願日 平成14年1月15日(2002.1.15)
(31)優先権主張番号 特願2001-6256(P2001-6256)
(32)優先日 平成13年1月15日(2001.1.15)
(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000004307
日本曹達株式会社
東京都千代田区大手町2丁目2番1号
(72)発明者 大岡 浩仁
神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式
会社小田原研究所内
(72)発明者 井上 勉
神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式
会社小田原研究所内
(74)代理人 100096482
弁理士 東海 裕作 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ルテニウム化合物、ジアミン配位子および光学活性アルコールの製造方法

(57)【要約】

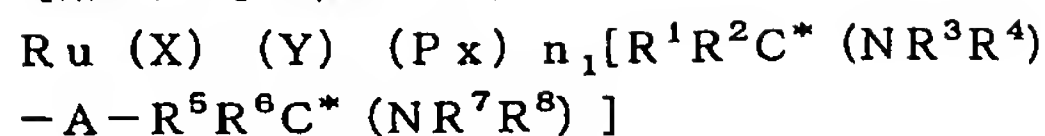
【課題】ルテニウム化合物、そのジアミン配位子及び該ルテニウム化合物を触媒として用いる光学活性アルコール類の高立体選択的、高収率な製造方法を提供する。

【解決手段】式： $Ru(X)(Y)(P_x)_{n_1}[R^1R^2C^*(NR^3R^4)-A-R^5R^6C^*(NR^7R^8)]$

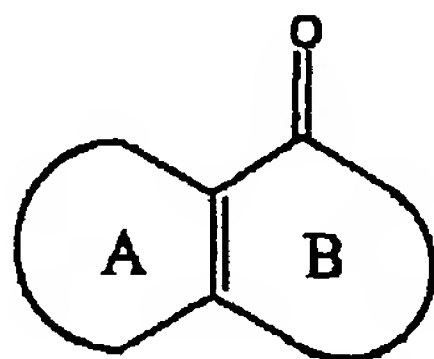
〔式中、X及びYは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基又はC1～C20アルコキシ基を表し、P_xは、ホスフィン配位子を表し、R¹～R⁸はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20アルキル基等を表す。Aは、置換基を有していてもよくエーテル結合を有していてもよいC1～C3アルキレン等を表す。〕で表される基であり、*は不斉炭素原子であることを示し、n₁は1または2の整数を表す。〕で表されるルテニウム化合物、式： $R^1R^2C^*(NR^3R^4)-A-R^5R^6C^*(NR^7R^8)$ で表されるジアミン化合物、及び該ルテニウム化合物を用いて縮合環ケトン類又はα-アミノケトン類を不斉水素還元する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)：



〔式中、X及びYは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基又はC1～C20アルコキシ基を表し、P_xは、ホスフィン配位子を表し、R¹～R⁸はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20アルキル基、置換基を有してもよいC2～C20アルケニル基、置換基を有してもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基又は置換基を有してもよいアリール基を表す。また、R¹とR²のいずれかがR³とR⁴のいずれかと、R⁵とR⁶のいずれかがR⁷とR⁸のいずれかとが結合して環を形成してもよい。Aは、置換基を有していてもよくエーテル結合を有していてもよいC1～C3アルキレン、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリレンまたは置換基を有していてもよい2価のヘテロ環を表わす。Aがアルキレンの場合はR¹とR²のいずれかとR⁵とR⁶のいずれかとが結合して環を形成してもよい。〕で表される基であり、*は不斉炭素原子であることを示し、n₁は1または2の整数を表す。〕で表されるルテニウム化合物。



(3)

〔式中、A環部は置換基を有してもよい3～8員環を表し、B環部は、置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでもよい、4～8員環を表す。〕で表される縮合環ケトン類を、請求項1～4のいずれかに記載のルテニ

【請求項2】請求項1記載の一般式(1)中のジアミンが一般式(2)：



〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は請求項1と同様である〕であることを特徴とする請求項1記載のルテニウム化合物。

【請求項3】請求項1記載の一般式(1)中のジアミンが一般式(2')：

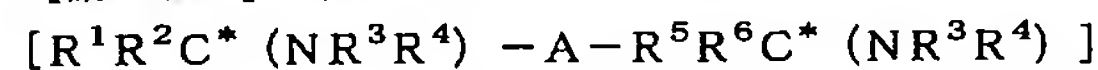


〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴は請求項1と同様である〕であることを特徴とする請求項1記載のルテニウム化合物。

【請求項4】請求項1記載の一般式(1)におけるAがC1～C3アルキレンであることを特徴とする請求項1記載のルテニウム化合物。

【請求項5】請求項1記載の一般式(1)におけるR²、R³、R⁴、R⁶、R⁷及びR⁸が水素原子である、請求項1、請求項3、請求項4記載のルテニウム化合物。

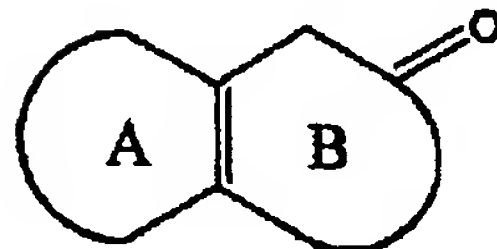
【請求項6】一般式(2)：



〔式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は請求項1と同様である〕で表わされるジアミン化合物。

【請求項7】一般式(3)又は(3')

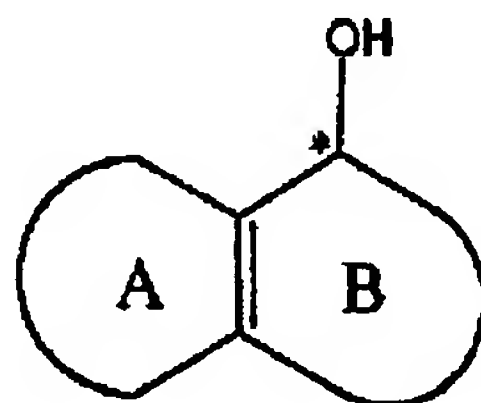
【化1】



(3')

ウム化合物の存在下に、水素ガス又は水素供与体を水素源として不斉水素還元する工程を有する、一般式(4)又は(4')

【化2】



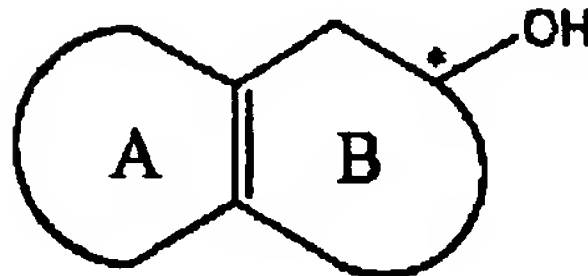
(4)

〔式中、A環部、B環部及び*は前記と同じ意味を表す。〕で表される光学活性アルコール類の製造方法。

【請求項8】

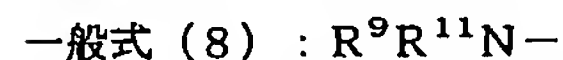
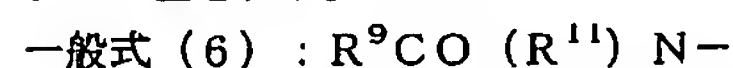


〔式中、Ra及びRcは、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20アルキル基、置換基を有してもよいC2～C20アルケニル基、置換基



(4')

を有してもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基又は置換基を有してもよいアリール基を表す。Rbは、



で表されるいずれかの基を表す。(ここで、R⁹、R¹⁰

及びR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、置換基を有してもよいC1～C20アルキル基、置換基を有してもよいC2～C20アルケニル基、置換基を有してもよいC1～C20アルコキシ基、置換基を有してもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいC3～C8シクロアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキ

一般式(10) : $R^a - C^*H(OH) - CH(R^b) - R^c$

〔式中、R^a、R^b、R^c及び*は前記と同じ意味を表す。〕で表される光学活性β-アミノアルコール類の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ルテニウム化合物、該ルテニウム化合物の配位子として好適に用いられるジアミン化合物、及び該ルテニウム化合物を不斉還元触媒として用いて、縮合環ケトン類又はα-アミノケトン類を不斉還元することを特徴とする光学活性アルコール類の製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】光学活性アルコール類は、医薬・農薬の合成中間体として有用である。従来、縮合環ケトン類を触媒的不斉還元することによって、対応する光学活性アルコール類を得る方法としては、

- ①イリジウム錯体を触媒に用いる水素化による方法〔J. Am. Chem. Soc., 115, 3318 (1993)〕、
- ②ルテニウムを触媒に用いる水素移動による方法(特開平10-130289号公報)、
- ③ルテニウムを触媒に用いる水素化による方法(特開平11-189600号公報)等が知られている。

【0003】また、α-アミノケトン類を水素化反応することによって、対応する光学活性アミノアルコールを得る方法としては、④特願2000-208664号や、J. Am. Chem. Soc., 122, 510 (2000)に報告例がある。

【0004】しかしながら、①の方法は、極めて高価なイリジウム錯体を用いるため、コスト面から実用化は困難であり、②の方法は、水素源として蟻酸等の有機化合物を用いなければならず、水素ガス等の安価な水素源を用いる場合に比べ、操作的・コスト的に不利であり、③の方法は、ケトン類の不斉還元方法として優れたものであるが、環状ケトン類の不斉還元についての知見は従来得られておらず、また、④の方法は、α-アミノケトン類の不斉還元に関するものであるが、触媒としては複数の置換基を有する高価な2座ホスフィン配位子を用いなければ良好な結果が得られない等の問題があった。

【0005】従って、水素ガス等の安価な水素源を用いて、縮合環ケトン類やα-アミノケトン類から対応する光学活性アルコール類を高選択的、高収率に製造できる

ルオキシ基、置換基を有してもよいアリール基又は置換基を有してもよいアリールオキシ基を表す。また、R⁹とR¹¹又はR⁹とR¹⁰は結合して、5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。)〕で表されるα-アミノケトン類を、請求項1～4記載のいずれかのルテニウム化合物の存在下に、水素ガス又は水素供与体を水素源として不斉水素還元する工程を有する、

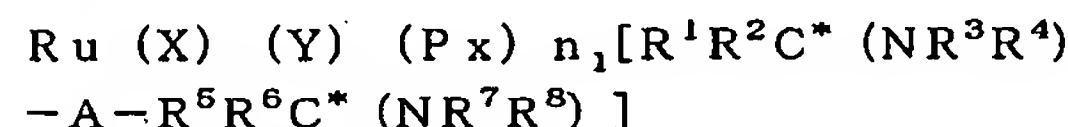
不斉還元触媒の開発が望まれている。

【0006】

【発明の解決しようとする課題】本発明は、かかる実状に鑑みてなされたものであり、入手容易なルテニウム化合物、該ルテニウム化合物の配位子として好適に用いることができるジアミン化合物、及び該ルテニウム化合物を不斉還元触媒として用いて、縮合環ケトン類又はα-アミノケトン類を不斉還元して、対応する光学活性アルコール類を高立体選択的、かつ高収率に製造する方法を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は第1に、一般式(1) :



〔式中、X及びYは、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、カルボキシ基、水酸基又はC1～C20アルコキシ基を表し、P_xは、ホスフィン配位子を表し、R¹～R⁸はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1～C20アルキル基、置換基を有してもよいC2～C20アルケニル基、置換基を有してもよいC3～C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基又は置換基を有してもよいアリール基を表す。また、R¹とR²のいずれかがR³とR⁴のいずれかと、R⁵とR⁶のいずれかがR⁷とR⁸のいずれかとが結合して環を形成してもよい。Aは、置換基を有していてもよくエーテル結合を有していてもよいC1～C3アルキレン、置換基を有していてもよいC3～C8シクロアルキレン、置換基を有していてもよいアリレンまたは置換基を有していてもよい2価のヘテロ環を表わす。Aがアルキレンの場合はR¹とR²のいずれかとR⁵とR⁶のいずれかとが結合して環を形成してもよい。)〕で表される基であり、*は不斉炭素原子であることを示し、n₁は1または2の整数を表す。〕で表されるルテニウム化合物(請求項1)、一般式(1)中のジアミンが一般式

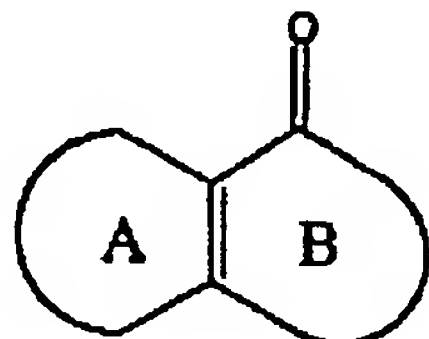
(2) :



〔式中、A、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶は請求項1と同様である)であることを特徴とする請求項1記載のルテニウム化合物(請求項2)、一般式(1)中のジアミンが一般式(2') : $[R^1R^2C^*(NR^3R^4) - A - R^1R^2C^*(NR^3R^4)]$ (式中、A、R¹、R²、R³、

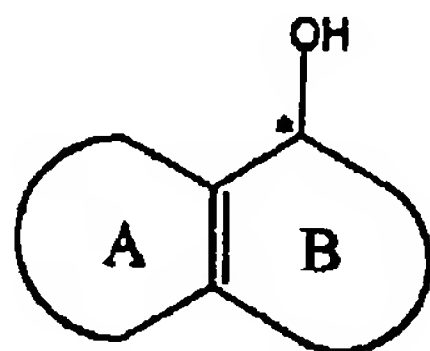
R⁴は請求項1と同様である)であることを特徴とする請求項1記載のルテニウム化合物(請求項3)、AがC1~C3アルキレンであることを特徴とする請求項1~3記載のルテニウム化合物(請求項4)、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷及びR⁸が水素原子である、請求項1、請求項3または請求項4記載のルテニウム化合物である(請求項5)。

【0008】本発明は第2に、一般式(2)：R¹R²C



(3)

【0011】(式中、A環部は置換基を有してもよい3~8員環を表し、B環部は、置換基を有していてもよく、ヘテロ原子を含んでもよい、4~8員環を表す。)で表される縮合環ケトン類を、本発明のルテニウム化合物のいずれか1種若しくは2種以上の存在下に、水素ガ



(4)

【0013】(式中、A環部、B環部及び*は前記と同じ意味を表す。)で表される光学活性アルコール類の製造方法を提供する(請求項7)。

【0014】本発明は第4に、一般式(5)：R^a-C(O)-CH(R^b)-R^c [式中、R^a及びR^cは、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有してもよいC1~C20アルキル基、置換基を有してもよいC2~C20アルケニル基、置換基を有してもよいC3~C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基又は置換基を有してもよいアリール基を表す。

【0015】R^bは、

一般式(6)：R⁹CO(R¹¹)N-

一般式(7)：R⁹CO(R¹⁰CO)N-

一般式(8)：R⁹R¹¹N-

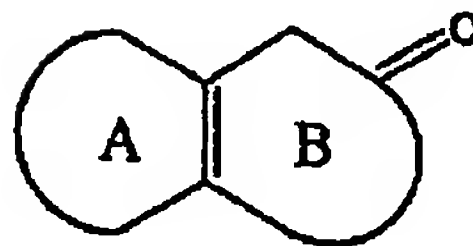
で表されるいずれかの基を表す。(ここで、R⁹、R¹⁰及びR¹¹は、それぞれ独立して、水素原子、ホルミル基、置換基を有してもよいC1~C20アルキル基、置換基を有してもよいC2~C20アルケニル基、置換基を有してもよいC1~C20アルコキシ基、置換基を有してもよいC3~C8シクロアルキル基、置換基を有してもよいC3~C8シクロアルコキシ基、置換基を有してもよいアラルキル基、置換基を有してもよいアラルキルオキシ基、置換基を有してもよいアリール基又は置換

* (NR³R⁴)-A-R⁵R⁶C* (NR³R⁴) [式中、R¹~R⁸、A及び*は、前記で示したいずれかの意味を表す。]で表されるジアミン化合物を提供する(請求項6)。

【0009】本発明は第3に、一般式(3)又は(3')

【0010】

【化3】

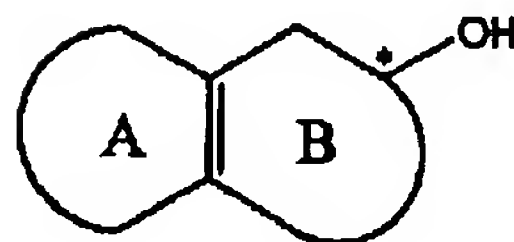


(3')

ス又は水素供与体を水素源として用いて不斉水素還元する工程を有することを特徴とする一般式(4)又は(4')

【0012】

【化4】



(4')

基を有してもよいアリールオキシ基をそれぞれ表し、また、R⁹とR¹¹若しくはR⁹とR¹⁰は結合して、5~8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。)で表されるα-アミノケトン類を、本発明のルテニウム化合物のいずれか1種若しくは2種以上の存在下に、水素ガス又は水素供与体を水素源として用いて不斉水素還元する工程を有する、一般式(10)：R^a-C*H(OH)-CH(R^b)-R^c [式中、R^a、R^b、R^c及び*は前記と同じ意味を表す。]で表される光学活性β-アミノアルコール製造方法を提供する(請求項8)。

【0016】本発明のルテニウム化合物は、入手容易なルテニウム塩(化合物)を出発原料として用いるものであって、容易に製造をすることができる。また、本発明のジアミン化合物は、本発明のルテニウム化合物の配位子として好適に用いることができる。さらに、本発明の光学活性アルコール類の製造方法によれば、該ルテニウム化合物を不斉還元触媒として用い、縮合環ケトン類又はα-アミノケトン類を出発原料として、医薬・農薬の合成中間体として有用な前記一般式(4)、(4')及び(10)で表される光学活性アルコール類を、水素ガス等の安価な水素源を用いて高立体選択的かつ高収率に製造することができる。

【0017】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明は、①一般式(1)で表されるルテニウム化合物、②該ルテニウム化合物の配位子として好適に用いることができる一般式(2)で表されるジアミン化合物、③及び該ルテニウム化合物を不斉還元触媒として用いて、一般式(3)及び(3')で表される縮合環ケトン類、又は一般式(5)で表される α -アミノケトン類を、不斉還元して光学活性アルコール類を製造する方法である。

【0018】本発明は、一般式(1)で表されるルテニウム化合物である。

【0019】一般式(1)において、Aは、メチレン、エチレン、プロピレン等のC1~C3のアルキレン；シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等のC3~C8のシクロアルキレン；フェニレン、ナフチレン等のアリレン；または2価のヘテロ環を表し、該ヘテロ環としては、フラン、ピラン、ジオキソラン、チオフェン、チオピラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、インドリン、フェナントリン、ジオキソラン-2-オン、ジオキサン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、スルホラン等の飽和又は不飽和のヘテロ環が挙げられる。また、アルキレン基は任意の位置にエーテル結合を含んでも良い。

【0020】これらの基は更に置換基を有してよく、該置換基としては、メチル、エチル、プロピル等のC1~C6アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC1~C6アルコキシ基；フェニル、ナフチル等のアリール基；フェノキシ等のアリールオキシ基；ベンジルオキシ基等のアラルキルオキシ基が挙げられる。

【0021】Aがアルキレンのとき、 R^1 と R^2 のいずれかと R^3 と R^4 のいずれかが結合して環を形成してもよい。

【0022】 P_x はホスフィン配位子を表す。 P_x としては、例えば、一般式： $PR_A R_B R_C$ で表される単座ホスフィン配位子や、一般式： $R_D R_E P-W-PR_F R_G$ で表される2座ホスフィン配位子等が挙げられるが、光学活性であるのが好ましい。

【0023】一般式： $PR_A R_B R_C$ で表される単座ホスフィン配位子において、 R_A 、 R_B 及び R_C は、それぞれ独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のC1~C20アルキル基；置換基を有してもよいフェニル基；シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC3~C8シクロアルキル基；等を表す。また、 R_A 、 R_B 及び R_C のうちの2つが結合して、置換基を有してもよい炭素環を形成してもよい。

【0024】前記フェニル基及び炭素環の置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；アミノ基；メチル、エチル、プロピル、ブチル基等のC1~C20アルキル基；エテニル、プロペニル、ブテニル基等のC2~C20アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル基等のC3~C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α 、 α -ジメチルベンジル基等のアラルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等のアリール基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等のC1~C20アルコキシ基；アシルオキシ基；アシル基；ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0025】一般式： $PR_A R_B R_C$ で表される単座ホスフィン配位子の具体例としては、トリメチルホスフィン、トリエチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン、トリシクロヘキシルホスフィン、トリ(*p*-トリル)ホスフィン、ジフェニルメチルホスフィン、ジメチルフェニルホスフィン、イソプロピルメチルホスフィン、シクロヘキシル(O-アニシル)-メチルホスフィン、1-[2-(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルメチルエーテル、2-(ジフェニルホスフィノ)-2'-メトキシ-1, 1'-ビナフチル等の3級ホスフィンが好適なものとして挙げることができる。また、エチルメチルブチルホスフィン、エチルメチルフェニルホスフィン、イソプロピルエチルメチルホスフィン等の R_A 、 R_B 及び R_C が3種とも異なる置換基からなるホスフィン配位子を用いることもできる。

【0026】一般式： $R_D R_E P-W-PR_F R_G$ で表される2座ホスフィン配位子において、 R_D 、 R_E 、 R_F 及び R_G は、それぞれ独立して、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のC1~C20アルキル基；置換基を有してもよいフェニル基；又はシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC3~C8シクロアルキル基；等を表し、また、 R_D と R_E あるいは R_F と R_G が結合して置換基を有してもよい炭素環を形成してもよい。

【0027】前記フェニル基及び炭素環の置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；アミノ基；メチル、エチル、プロピル、ブチル基等のC1~C20アルキル基；エテニル、プロペニル、ブテニル基等のC2~C20アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル基等のC3~C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α 、 α -ジメチルベンジル基等のアラルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等のアリール基；メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等のC1~C20アルコキシ基；アシルオキシ基；アシル基；ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0028】Wは、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン基等のC1～C5アルキレン基；シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン基等のC3～C6シクロアルキレン基；フェニレン、ナフチレン、1, 1'-ビフェニル-2, 2'-ジイル、1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジイル、1, 1'-ビナフチル-7, 7'-ジイル基等の置換基を有してもよいアリレン基；エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル基等のC2～C20アルケニル基；エチニル、プロピニル基等のC2～C20アルキニル基；を表す。

【0029】前記置換基を有してもよいアリール基の置換基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル基等のC1～C20アルキル基；エテニル、プロペニル、ブテニル等のC2～C20アルケニル基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基等のC1～C20アルコキシ基；等が挙げられる。

【0030】一般式： $R_D R_E P-W-PR_F R_G$ で表される2座ホスフィン配位子の具体例としては、ビスジフェニルホスフィノメタン、ビスジフェニルホスフィノエタン、ビスジフェニルホスフィノプロパン、ビスジフェニルホスフィノブタン、ビスジメチルホスフィノエタン、ビスジメチルホスフィノプロパン等が挙げられる。

【0031】さらに本発明においては、2, 2'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(BINAP)、及びBINAPのナフチル環にアルキル基やアリール基等の置換基をもつBINAP誘導体、フッ素置換基を有するBINAP誘導体、リン原子上の同一の2個のベンゼン環にそれぞれアルキルやアルコキシ基等の基置換基をそれぞれ1～5個有するBINAP等の誘導体等も好適な2座ホスフィン配位子として例示できる。

【0032】これらの具体例としては、2, 2'-ビス-(ジ-p-トリルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル(Tol-BINAP)、2, 2'-ビス[ビス(3, 5-ジメチルフェニル)ホスフィノ]-1, 1'-ビナフチル(Xyl-BINAP)、1-[1', 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]エチルジアミン、2, 2'-ビス-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-6, 6'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル、2, 3-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1-シクロヘキシル-1, 2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)エタン、1-置換-3, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ピロリジン、2, 3-O-イソプロピリデン-2, 3-ジヒドロキシ-1, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ブタン、1, 2-ビス[(O-メトキシフェニル)フェニルホスフィノ]エタン、置換-1, 2-ビス(ホスホラノ)ベンゼン、5, 6-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-2-ノルボルネン、

N, N'-ビス-(ジフェニルホスフィノ)-N, N'-ビス(1-フェニルエチル)エチレンジアミン、1, 2-ビス-(ジフェニルホスフィノ)プロパン、2, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ペンタン、[(5, 6), (5', 6')-ビス(メチレンジオキシ)ビフェニル-2, 2'-ジイル]ビス(ジフェニルホスフィノ)、1, 2-ビス(t-ブチルメチルホスフィノ)エタン、2, 4-ビス-(ジフェニルホスフィノ)ペンタン等が挙げられる。

【0033】なお、この発明に用いることのできるホスフィン配位子は、安定してルテニウム化合物を形成し得るものであれば、上記のものに限定されるものではない。

【0034】 $R^1 \sim R^8$ は、それぞれ独立して、水素原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の置換基を有してもよいC1～C20アルキル基(好ましくはC1～C6のアルキル基)；エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニル、t-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル基等の置換基を有してもよいC2～C20アルケニル基(好ましくはC2～C6のアルケニル基)；シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の置換基を有してもよいC3～C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α -エチルベンジル基等の置換基を有してもよいアラルキル基；又は、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等の置換基を有してもよいアリール基；を表す。

【0035】前記C1～C20アルキル基、C2～C20アルケニル基、C3～C8シクロアルキル基、アラルキル基及びアリール基の置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；置換若しくは無置換アミノ基；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル基等のC1～C20アルキル基；エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニル、t-ブテニル、1, 3-ブタジエニル、n-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、ヘキセニル基等のC2～C20アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC3～C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α -エチルベンジル基等のアラルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等のアリール基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ基等のC1～C20アルコキシ基；アシルオキシ基；アシル基；又はヘテロ環基；等が挙げられる。

【0036】前記置換アミノ基としては、例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ基等の炭化水素基が1又は2個置換したアミノ基；アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基；メタンスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ基等のスルホニルアミノ基；N-メチル-N-アセチルアミノ、N-エチル-N-アセチルアミノ、N-メチル-N-ベンゾイルアミノ、N-エチル-N-アシルアミノ基等のN-アルキル-N-アシルアミノ基；N-メチル-N-スルホニルアミノ基、N-エチル-N-スルホニルアミノ基等のN-アルキル-N-スルホニルアミノ基；フタルイミド基等の環状イミド基；等が挙げられる。

【0037】前記アシルオキシ基としては、例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ基等のC1～C12のアルキルカルボニルオキシ基；ベンゾイルオキシ基等のアリールカルボニルオキシ基；フェニルメチルカルボニルオキシ基等のアラールカルボニルオキシ基；等が挙げられ、前記アシル基としては、例えば、プロパノイル、イソプロピルカルボニル基等のC1～C12のアルキルカルボニル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンゾイル基等のアリールカルボニル基；フェニルメチルカルボニル基等のアラールカルボニル基；等が挙げられる。

【0038】前記ヘテロ環基としては、例えば、フラニル、ピラニル、ジオキサニル基等の含酸素ヘテロ環基；チエニル基等の含イオウヘテロ環基；ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラダジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、アントラニル、インドリル、フェナントロニル基等の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0039】これらの置換基は、その置換位置、置換基の種類、置換基の数等に特に制限はない。これらの中でも、合成及び入手容易性の観点から、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 及び R^8 が全て水素原子であるジアミン化合物が好ましい。

【0040】また、本発明においては、 R^1 と R^2 のいずれかが R^3 と R^4 のいずれかと、あるいは R^5 と R^6 のいずれかが R^7 と R^8 のいずれかと、あるいは R^1 と R^2 のいずれかと R^5 と R^6 のいずれかとが結合して炭素環を形成したジアミン化合物を用いることもできる。

【0041】一般式(1)中、一般式： $R^1R^2C^*(NR^3R^4)-A-R^5R^6C^*(NR^7R^8)$ で表されるジアミン配位子の好ましい具体例としては、光学活性2, 4-ジアミノペンタン、光学活性2, 5-ジアミノヘキサ

ン、光学活性ビス(2-アミノプロピル)エーテル、光学活性ビス(2-アミノ-2-フェニルエチル)エーテル、光学活性1, 3-ジアミノ-1, 3-ジフェニルプロパン、光学活性1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン、光学活性1, 2-ビス(1-アミノエチル)ベンゼン、光学活性1, 2-ビス(1-アミノエチル)シクロヘキサン、光学活性1, 1-ビス(1-アミノエチル)シクロペンタン、3, 4-O-イソプロピリデン-(3R, 4R)-ジヒドロキシー(2R, 5R)-ジアミノヘキサン等が挙げられる。

【0042】次に、本発明のルテニウム化合物の製造方法について説明する。ルテニウム化合物の製造方法に用いられる出発原料としては、0価、1価、2価、3価及び、さらに高原子価のルテニウムを用いることができる。これらの中でも、Angew. Chem. Int. Ed., 37, 1703 (1998)に記載の2価ルテニウム錯体を用いる方法が簡便である。すなわち、2価のルテニウム-ハライド錯体と2座ホスフィン配位子の溶媒溶液を加熱後、ジアミン化合物を加えることで一般式(1)で表されるルテニウム化合物を製造することができる。

【0043】以下、出発原料として2価のルテニウム-ハライド錯体を用いた場合のルテニウム化合物の製造方法についてより詳細に説明する。まず、出発原料の2価のルテニウム-ハライド錯体とホスフィン配位子とを、溶媒中、加熱し反応させ、対応するホスフィン-ルテニウム-ハライド錯体を得る。

【0044】出発原料の2価のルテニウム-ハライド錯体としては、ホスフィン配位子及びアミン配位子と置換可能な配位子を有するルテニウム錯体であれば、特に制限されるものではない。その具体例としては、[2塩化ルテニウム(ノルボルナジエン)]多核体、[2塩化ルテニウム(シクロオクタジエン)]多核体、[ビス(メチルアリル)ルテニウム(シクロオクタジエン)]等のジエンが配位したハロゲン化ルテニウム化合物；[2塩化ルテニウム(ベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(p-シメン)]二核体、[2塩化ルテニウム(トリメチルベンゼン)]二核体、[2塩化ルテニウム(ヘキサメチルベンゼン)]二核体等の芳香族化合物が配位したハロゲン化ルテニウム；等が挙げられる。

【0045】ホスフィン配位子の使用量は、ルテニウム-ハライド錯体1モルに対して、単座の場合は、通常2～3倍モル、好ましくは2倍モルであり、2座の場合は、通常1～2倍モル、好ましくは等モルである。

【0046】この反応に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエ

ーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；N, N-ジメチルホルムアミド (DMF)、N, N-ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルイミダゾリジン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) 等のアミド類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；ジメチルスルホキシド (DMSO) 等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。

【0047】溶媒の使用量は、基質1gに対して1ml~100ml、好ましくは、基質1gに対し、1ml~10mlの範囲である。反応温度は、通常、0~200℃、好ましくは、室温~100℃の範囲である。

【0048】次に、得られたホスフィンールテニウム-ハライド錯体とジアミン化合物とを反応させて、対応するアミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体を得ることができる。この反応に用いられるジアミン化合物の使用量は、ホスフィンールテニウム-ハライド錯体に対して、通常1~2倍モル、好ましくは等モルである。反応温度は、通常、-100~200℃、好ましくは-10~50℃の範囲である。また、あらかじめ単離したホスフィンールテニウム-ハライド錯体に、前記と同様の条件下にジアミン化合物を作用させることによって、アミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体を得ることができる。

【0049】次いで、得られたアミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体を、溶媒中、塩基と反応させることによって一般式(1)で表される($n_1=1$ 、 $X=Y=H$)アミン-ホスフィンールテニウムヒドリド錯体を得ることができる。

【0050】用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン (DABCO)、1, 4-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデ-7-エン (DBU) 等の有機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、マグネシウムエトキシド等の金属アルコキシド類；*n*-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等の有機リチウム化合物；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の炭酸塩；水素化ナトリウム等の金属水素化物；等が挙げられる。塩基の使用量はア

ミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体に対して、通常、2~10, 000倍モル、好ましくは、2~40倍モルの範囲である。

【0051】この反応に用いる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；DMF、N, N-ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルイミダゾリジン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン等のアミド類；DMSO等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することができる。

【0052】溶媒の使用量は、アミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体1gに対して、1ml~100ml、好ましくは1ml~10mlの範囲である。また、反応温度は、通常、-100~200℃、好ましくは、-10~50℃の範囲である。

【0053】一般式(1)中、X又はYがカルボキシ基、水酸基、アルコキシ基等であるルテニウム化合物は、上記の方法等で与えられるアミン-ホスフィンールテニウム-ハライド錯体にRCOONaやRONa (Rはアルキル基等を表す。)等を反応させて得ることができる。

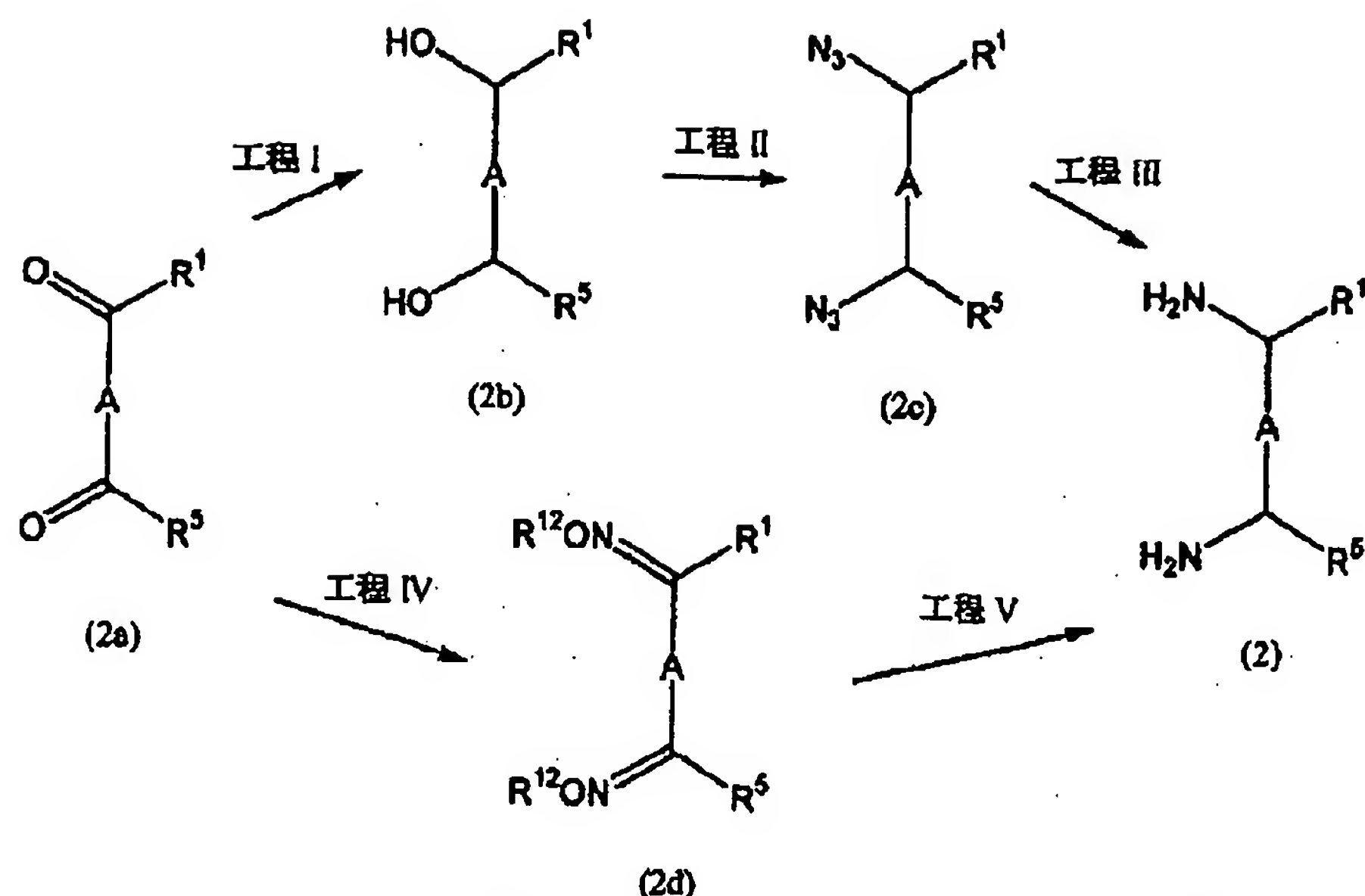
【0054】以上のようにして製造される一般式(1)で表されるルテニウム化合物は、一般式(3)、

(3')で表される縮合環ケトン類及び一般式(5)で表される α -アミノケトン類の不斉水素化触媒として有用である。

【0055】次に本発明のジアミン化合物について説明する。本発明のジアミン化合物は、一般式(2)： $R^1R^2C^*(NR^3R^4)-A-R^5R^6C^*(NR^7R^8)$ で表されるものである。一般式(2)中、 $R^1\sim R^8$ 、A及び*は前記と同じ意味を表す。かかるジアミン化合物は、例えば、一般式(2a)で表されるジケトンを出発原料として、下記に示す反応スキームにしたがって製造することができる。

【0056】

【化5】



【0057】すなわち、ジケトン(2a)を不斉還元して光学活性ジオール(2b)とし(工程I)、該光学活性ジオール(2b)を光学活性アジド(2c)に誘導し(工程II)、光学活性アジド(2c)を還元することにより(工程III)、容易にジアミン化合物(2)を製造することができる。また、ジケトン(2a)をジオキシム(2d)に変換し(工程IV)、このものを不斉還元してジアミン化合物(2)を製造することもできる(工程V)。

【0058】出発原料として用いられるジケトン(2a)としては、例えば、2,4-ペンタンジオン、2,5-ヘキサンジオン、1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオン、1,4-ジフェニル-1,4-ブタンジオン、1,2-ジ(アセチル)ベンゼン等が挙げられる。

【0059】工程Iのジケトン(2a)の不斉還元反応は、例えば、特開平11-189600号公報の記載と同様にして行うことができる。すなわち、ジケトン(2a)と不斉還元触媒とを有機溶媒中に混合し、さらに所望により塩基を添加して、所定圧力の水素ガス又は水素供与体の存在下に不斉還元する方法によって光学活性ジオール(2b)を得ることができる。

【0060】不斉還元触媒としては、例えば、本発明化合物である光学活性アミン-ホスフィン-ルテニウム-ハライド錯体を使用することができる。不斉還元触媒の使用量は、ジケトン(2a)に対して1/50~1/2,000,000倍モル、好ましくは1/100~1/1,000,000倍モルの範囲である。

【0061】添加する塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DABCO、DBU等の有機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシ

ド、マグネシウムエトキシド等の金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等の炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；等が挙げられる。これら塩基の使用量は、不斉還元触媒の1モルに対し、2~10,000倍モル、好ましくは、2~40倍モルの範囲である。

【0062】有機溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N,N-ジメチルアセタミド、1,3-ジメチルイミダゾリジン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、HMP T等のアミド類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；DMSO等を用いることができ、これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。これらの中でも、反応生成物がアルコール化合物であることからアルコール類の使用が好ましい。

【0063】水素の圧力は、通常、1~200気圧、好ましくは3~50気圧の範囲である。また、水素供与体としては、例えば、水素貯蔵合金やジイミド等を用いることができ、その使用量は、一般式(3)、(3')又は(5)で表されるケトン類に対して、通常、1~100倍モルの範囲である。反応は15~100℃、好ましくは25~40℃の温度範囲で円滑に進行する。反応時

間は、ジケトン (2a) 濃度、温度、圧力等の反応条件に依存するが、通常、数分～1日である。

【0064】なお、本工程Iのジケトン (2a) の不斉還元反応は、オキサザボロジンを触媒として不斉ホウ素還元反応 (Tetrahedron Lett., 31, 601 (1990)) 等の公知の方法に準じて行うこともできる。

【0065】工程IIの光学活性ジオール (2b) のアジド化反応としては、①溶媒中、アジド化剤及び塩基の存在下に室温あるいは加熱下に反応させる方法や、②ジオール (2b) とトシルクロリド、トリフルオロメチルスルホニルクロリド等とを塩基存在下に反応させることによりジスルホン酸エステルとした後、これとアジド化剤を反応させる方法、③ジオール (2b) と塩化チオニル等のハロゲン化剤と反応させることによりジハライドとした後、これとアジド化剤を反応させる方法等が挙げられる。

【0066】アジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド等の有機アジド化剤、アジ化ナトリウム等無機アジド化剤等の一般式的に購入できるものを使用することができる。アジド化剤の使用量は、光学活性ジオール (2b) に対して、通常2～10倍モルの範囲である。

【0067】アジド化反応に添加する塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、DABCO、DBU等の有機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、マグネシウムエトキシド等の金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム等の炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；等が挙げられる。これらの中でも、DBU等の有機塩基が好ましい。

【0068】アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N, N-ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルイミダゾリジン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、HMP T等のアミド類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；等を用いることができる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。

【0069】反応は、通常-78℃～溶媒の沸点、好ましくは-30℃～室温の範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常、数分～1日、好ましくは3～18時間である。

【0070】工程IIIの光学活性アジド (2c) の還

元反応は、溶媒中、還元剤の存在下に室温又は加熱下に反応させて行う。還元剤としては、一般的に使用される還元剤を用いることができるが、その具体例としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、三水素化シアノホウ素ナトリウム、トリエチル水素化ホウ素リチウム、ジボラン等を挙げるができる。また、パラジウムや白金の炭素担持体を触媒として水添条件下で反応を行うこともできる。

【0071】還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N, N-ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルイミダゾリジン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、HMP T等のアミド類；DMSO等を用いることができる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。

【0072】反応は、通常-78℃～溶媒の沸点、好ましくは-30℃～室温の温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常、数分～1日、好ましくは、3～18時間である。

【0073】工程IVのジケトン (2a) のオキシム化は、溶媒中、ジケトン (2a) と一般式： $R^{12}ONH_2$ (R^{12} は、アルキル基等を表す。) で表されるアルコキシアミンとを室温又は加熱下に反応させて行う。なお、アルコキシアミンは塩の形で用い、塩基で中和させながら反応させることもできる。かかるアルコキシアミンの塩としては、例えば、メトキシアミン塩酸塩、エトキシアミン塩酸塩、ベンジルオキシアミン塩酸塩等が挙げられる。その使用量は、ジケトン (2a) に対して、1～100倍モル、好ましくは2～20倍モルの範囲である。

【0074】この反応に用いられる溶媒としては、不活性なものであればよく、工業的に使用できる一般的なものをを用いることができる。その具体例としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N, N-ジメチルアセタミド、1, 3-ジメチルイミダゾリジン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、HMP T等のアミド類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；DMSO、水等

が挙げられる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。

【0075】反応は、通常-50℃～溶媒の沸点、好ましくは、室温～溶媒の沸点の温度範囲で円滑に進行する。反応時間は、通常、数分～1日、好ましくは、8～18時間である。

【0076】工程Vのジオキシム光学活性(2d)の不斉還元反応は、例えば、オキサザボロリジンによる不斉

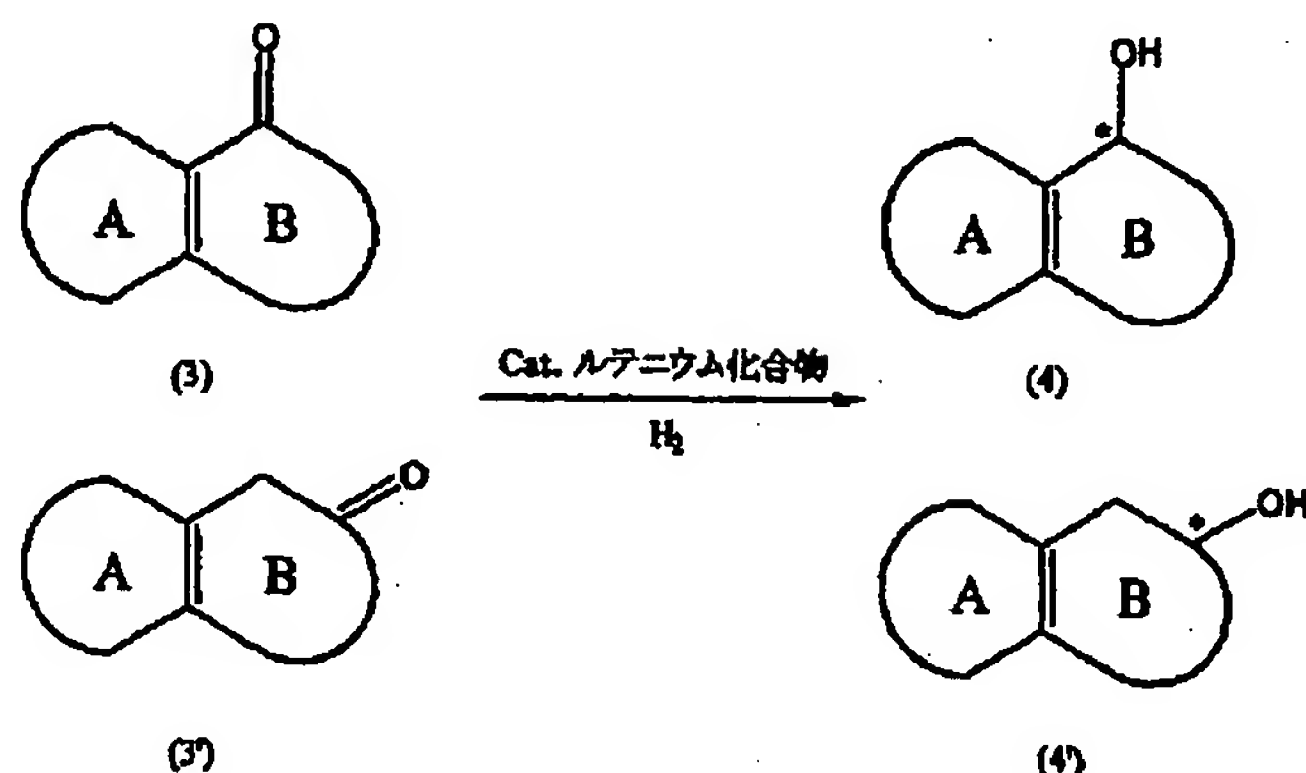
ホウ素還元反応(J. Org. Chem., 65(18), 5879(2000)参照。)等の公知の方法に準じて行うことができる。

【0077】光学活性アルコールの製造方法

次に、本発明のルテニウム化合物を用いた光学活性アルコール類の製造方法について説明する。

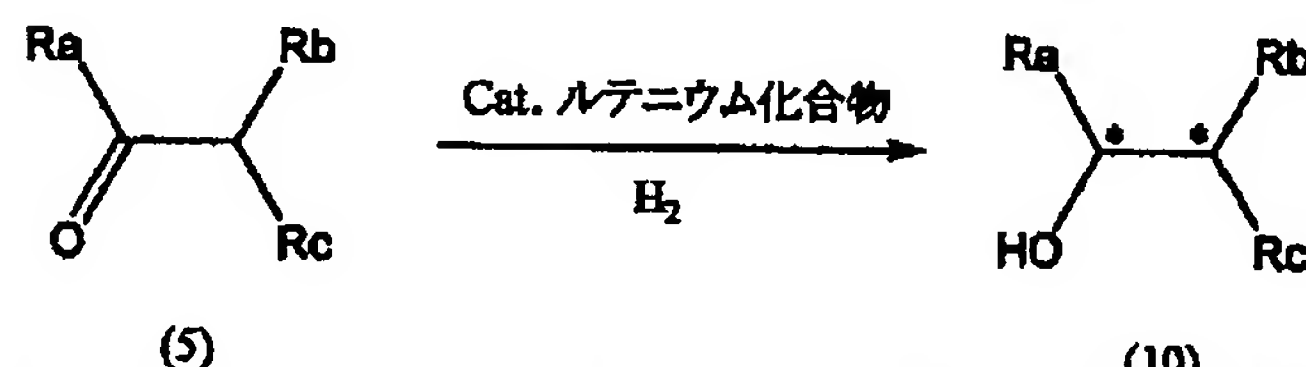
【0078】

【化6】



【0079】

【化7】



【0080】縮合ケトン類(3)、(3')又はα-アミノケトン類(5)を出発原料として、ルテニウム化合物を触媒として不斉水素化還元反応により、それぞれに対応する光学活性アルコール(4)、(4')又は(10)を製造することができる。

【0081】まず、基質となる縮合ケトン類(3)及び(3')について説明する。一般式(3)及び(3')において、A環部は置換基を有してもよい3～8員環を表し、B環部は、置換されていてもよく、ヘテロ原子を含んでもよい、4～8員環を表す。前記置換基を有してもよい3～8員環もしくは4～8員環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン環等の飽和炭化水素環；シクロプロペン、シクロブテン、シクロブタジエン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等の不飽和炭化水素環；等が挙げられる。

【0082】前記ヘテロ原子を含んでもよい4～8員ヘテロ環としては、例えば、フラン、ピラン、ジオキサラン等の含酸素ヘテロ環；チオフエン等の含イオウヘテロ環；ピロール、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピラダジン、ピラジン、ベン

ゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン、インドリン、フェナントロニン等の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環；等が挙げられる。

【0083】縮合環ケトン類の具体例としては、置換基を有してもよいα-テトラロン類、置換基を有してもよいβ-テトラロン類、置換基を有してもよいクロモン類、置換基を有してもよい4-クロマノン類、置換基を有してもよいチオクロマン-4-オン類、置換基を有してもよい2,3-ジヒドロ-1H-キノリン-4-オン類、置換基を有してもよい2-イソチオクロマン-4-オン類、置換基を有してもよい2,3-ジヒドロ-1H-イソキノリン-4-オン類、置換基を有してもよい1-インダノン類、置換基を有してもよい2H-ベンゾフラン-3-オン類、置換基を有してもよい2H-ベンゾチオピラン-3-オン類、置換基を有してもよいインドリン-3-オン類、置換基を有してもよい4-ケト-4,5,6,7-テトラヒドロチアナフテン類等が挙げられる。

【0084】前記縮合環ケトン類の置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ等の置換されていてもよいアミノ基；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチ

ル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル基等のC1~C20アルキル基；エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、sec-ブテニル、t-ブテニル、1,3-ブタジエニル、n-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、ヘキセニル基等のC2~C20アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC3~C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α -エチルベンジル基等のアラルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等のアリール基；メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ基等のC1~C20アルコキシ基；アシルオキシ基；アシル基；ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0085】前記アシルオキシ基としては、例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ基等のC1~C12のアルキルカルボニルオキシ基；ベンゾイルオキシ基等のアリールカルボニルオキシ基；フェニルメチルカルボニルオキシ基等のアラルキルカルボニルオキシ基；等が挙げられ、前記アシル基としては、例えば、プロパノイル、イソプロピルカルボニル基等のC1~C12のアルキルカルボニル基、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンゾイル基等のアリールカルボニル基；フェニルメチルカルボニル基等のアラルキルカルボニル基；等が挙げられる。

【0086】前記ヘテロ環基としては、例えば、フラニル、ピラニル、ジオキサニル基等の含酸素ヘテロ環基；チエニル基等の含イオウヘテロ環基；ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラダジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、アントラニル、インドリル、フェナントロニル基等の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0087】これらの置換基は、その置換位置、置換基の種類、置換基の数等に特に制限はない。また、例示した縮合環ケトン類のベンゼン環がこれらの置換基を有してもよい他の縮合環に置き換わってもよい。

【0088】さらに、前記した置換基は反応を阻害しない範囲において置換基をさらに有してもよい。かかる置換基としては、例えば、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；水酸基；カルボキシ基；アミノ基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のC1~C

6アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のC1~C6アルコキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のC1~C6アルコキシカルボニル基；ベンゼン環の任意の位置に置換基を有してもよいフェニル基；ナフタレン環の任意の位置に置換基を有してもよい、1-ナフチル、2-ナフチル基等のナフチル基；環の任意の位置に置換基を有してもよい、フラン、ピラン、ジオキサラン、ジオキサン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等のヘテロ環基；等が挙げられる。

【0089】次に、 α -アミノケトン類(5)について説明する。式中、Ra及びRcは、それぞれ独立して、水素原子；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル基等の置換基を有してもよいC1~C20アルキル基；ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-イソプロペニル、1-ブテニル、1-イソプロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル基等の置換基を有してもよいC2~C20アルケニル基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等の置換基を有してもよいC3~C8シクロアルキル基；ベンジル、 α -メチルベンジル、 α , α -ジメチルベンジル、 α -エチルベンジル基等の置換基を有してもよいC7~C20アラルキル基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等の置換基を有してもよいアリール基；置換基を有してもよいヘテロ環基等を表す。

【0090】かかる、置換基を有してもよいヘテロ環基としては、例えば、フラニル、ピラニル、ジオキサニル基等の含酸素ヘテロ環基；チエニル基等の含イオウヘテロ環基；ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピラダジル、ピラジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、アントラニル、インドリル、フェナントロニル基等の飽和若しくは不飽和の含窒素ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0091】前記アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アリール基及びヘテロ環基の置換基としては、本反応を阻害することのない置換基であれば、その置換位置、置換基の種類、置換基の数等に特に制限はない。その具体例としては、フッ素、塩素、

臭素等のハロゲン原子；水酸基；カルボキシル基；アミノ基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のC1～C6アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のC1～C6アルコキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のC1～C6アルコキシカルボニル基；ベンゼン環の任意の位置に置換基を有してもよいフェニル基；ナフタレン環の任意の位置に置換基を有してもよい（1-ナフチル、2-ナフチル基等の）ナフチル基；環の任意の位置に置換基を有してもよい（フラン、ピラン、ジオキサラン、ジオキサン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等の）ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0092】R^bは、一般式(6)：R⁹CO(R¹¹)N-、一般式(7)：R⁹CO(R¹⁰CO)N-、一般式(8)：R⁹R¹¹N-、のいずれかの基を表す。

【0093】ここで、R⁹、R¹⁰及びR¹¹はそれぞれ独立して、水素原子；ホルミル基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基等のC1～C20アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の置換基を有してもよいC1～C20アルコキシ基；シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基等のC3～C8シクロアルキル基；シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ基等のC3～C8シクロアルコキシ基；置換基を有してもよいC1～C20アルケニル基；ベンジル、4-クロロベンジル、α-メチルベンジル基等の置換基を有してもよいアラルキル基；ベンジルオキシ、4-クロロベンジルオキシ、α-メチルベンジルオキシ基等の置換基を有してもよいC7～C20アラルキルオキシ基；フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル基等の置換基を有してもよいアリール基；ベンゾイルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ基等の置換基を有してもよいアリールオキシ基；等を表す。

【0094】本発明において、R^cが水素原子以外の場合には、R¹¹が水素原子で、かつ、R⁹がアルコキシ基、シクロアルコキシ基、アリールオキシ基及びアラルキルオキシ基の何れかであると、アンチ立体配置の光学活性アミノアルコールが優先的に得られる。このためシ

ン立体配置の光学活性アミノアルコールを得る場合にはそれ以外の置換基の組み合わせを選択する必要がある。ここで、シン立体配置とは炭素鎖を主鎖としてジグザグに左右方向に置いた場合に、その上下方向にそれぞれ置換するアミノ基とヒドロキシルが同じ面を向くような立体配置のことをいい、アンチ立体配置とはアミノ基とヒドロキシル基が逆の面を向くような立体配置のことをいう。

【0095】前記アルコキシ基、アルケニル基、アラルキル基、アラルキルオキシ基、アリール基及びアリールオキシ基の置換基としては、本反応を阻害することのない置換基であれば、その置換位置、置換基の種類、置換基の数等に特に制限はない。その具体例としては、フッ素、塩素、臭素等のハロゲン原子；水酸基；カルボキシル基；アミノ、メチルアミノ、アセチルアミノ等の置換基を有していてもよいアミノ基；メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等のC1～C20アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ基等のC1～C20アルコキシ基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル基等のC1～C20アルコキシカルボニル基；ベンゼン環の任意の位置に置換基を有してもよいフェニル基；ナフタレン環の任意の位置に置換基を有してもよい（1-ナフチル、2-ナフチル基等の）ナフチル基；環の任意の位置に置換基を有してもよい（フラン、ピラン、ジオキサラン、ジオキサン、ピロール、チオフェン、イミダゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、キノリン等の）ヘテロ環基；等が挙げられる。

【0096】また、R⁹とR¹⁰とが又はR⁹とR¹¹とが結合して、5～8員の含窒素ヘテロ環を形成してもよい。かかるヘテロ環のとしては、例えば、スクシンイミド、マレイイミド、フタルイミド、1, 2-シクロヘキサカルボキサミド、2, 4, 6-トリオキソピペリジン、α-ピリドン等のイミド類等が挙げられる。

【0097】R^bの具体例としては、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、ベンゾイルアミノ、4-メチルベンゾイルアミノ、2-クロロベンゾイルアミノ、3-メトキシベンゾイルアミノ、2-クロロ-4-メトキシベンゾイルアミノ基等のアシルアミノ基；ジアセチルアミノ、ジベンゾイルアミノ基等のジアシルアミノ基；N-アセチル-N-メチルアミノ、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ、N-アセチル-N-エチルアミノ、N-ベンゾイル-N-エチルアミノ、N-アセチル-N-ベンジルアミノ、N-ベンゾイ

ル-N-ベンジルアミノ、4-メチルベンゾイルメチルアミノ基等のN-アルキル-N-アシルアミノ基；N-アセチル-N-フェニルアミノ、N-アセチル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-アセチル-N-2-クロロフェニルアミノ、N-アセチル-N-2, 4-ジクロロフェニルアミノ、N-ベンジル-N-フェニルアミノ、N-ベンジル-N-4-メチルフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2-クロロフェニルアミノ、N-ベンジル-N-2, 4-ジクロロフェニルアミノ基等のN-アリール-N-アシルアミノ基；N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-t-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基；

【0098】N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-メトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-プロピルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-メチルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-エチルアミノ、N-t-ブトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-t-ブトキシカルボニル-N-ブトキシアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アルキルアミノ基；N-メトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-エトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-プロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-イソプロポキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ、N-t-ブトキシカルボニル-N-フェニルアミノ基等のN-アルコキシカルボニル-N-アリールアミノ基；

【0099】N-メチル-N-メチルスルホニルアミノ、N-エチル-N-メチルスルホニルアミノ、N-プロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-イソプロピル-N-メチルスルホニルアミノ、N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ、N-ブチル-N-メチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-エチルスルホニルアミノ、N-エチル-N-エチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-プロピルスルホニルアミノ、N-エチル-N-プロピルスルホニルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルスルホニルアミノ、N-エチル-N-イソプロピルスルホニルアミノ、N-メチル-N-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-N-ブチルスルホニルアミノ、N-メチル-N-t-ブチルスルホニルアミノ、N-エチル-N-t-ブチルスルホニルアミノ等のN-アルキル-N-アルキルスルホニルアミノ基；N-メチル-N-フェニルスルホニルアミノ、N-エチル-N-フェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-N-フェニルスルホニルアミノ、N-メチル-N-4-

メチルフェニルスルホニルアミノ、N-ベンジル-N-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-エチル-N-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-メチル-N-2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アルキル-N-置換フェニルスルホニルアミノ基；

【0100】N-フェニル-N-メチルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-エチルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-プロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-イソプロピルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-ブチルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-t-ブチルスルホニルアミノ等のN-アリール-N-アルキルスルホニルアミノ基；N-フェニル-N-フェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-4-メチルフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-2-クロロフェニルスルホニルアミノ、N-フェニル-N-2, 4-ジクロロフェニルスルホニルアミノ基等のN-アリール-N-置換フェニルスルホニルアミノ基；スクシンイミドイル基、マレイミドイル基、フタルイミドイル基、3-メチルフタルイミドイル基、4-メチルフタルイミドイル基、4-n-ブチルフタルイミドイル基、4-クロロフタルイミドイル基、テトラメチルフタルイミドイル基、1, 2-シクロヘキサンカルボキサミドイル基、2, 4, 6-トリオキソピペリジン-1-イル基、 α -ピリドン-1-イル基等のイミド基等を挙げることができる。

【0101】以上説明したような縮合ケトン類及び α -アミノケトン類は、公知の方法で製造し、入手することができる。

【0102】次に不斉水素化反応について説明する。不斉水素化反応は、基質となる上記した縮合ケトン類

(3)、(3')又は α -アミノケトン類(5)を、一般式(1)で表されるルテニウム化合物の存在下に、所望により塩基を添加して、所定圧力の水素ガス又は水素供与体の存在下に不斉還元することにより行う。

【0103】また、本発明においては、ルテニウム化合物の原料となる①ルテニウム錯体(又はルテニウム塩)、リン化合物及びジアミン化合物とを別々に反応系に添加、又は②ホスフィン配位子を有するルテニウム錯体(又はルテニウム塩)及びジアミン化合物とを別々に反応系に添加して、必要に応じて塩基を添加してルテニウム化合物を生成させた後、該ルテニウム化合物を反応系から取り出すことなく、そこへ基質を添加することにより、*in situ*で不斉水素化反応を行わせることもできる。

【0104】触媒として使用する一般式(1)で表されるルテニウム化合物の使用量は、反応容器の大きさや触媒活性によって異なるが、反応基質である縮合ケトン類又は α -ジアミノケトン類に対して、通常1/50~1/2, 000, 000倍モル、好ましくは1/500~1/500, 000倍モルの範囲である。

【0105】用いられる塩基としては、例えば、トリエ

チルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、DABCO、DBU等の有機塩基；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、マグネシウムメトキシド、マグネシウムエトキシド等の金属アルコキシド類；*n*-ブチルリチウム等の有機リチウム化合物；LDA、リチウムビストリメチルシリルアミド等のリチウムアミド類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩；炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩；水素化ナトリウム、水素化カルシウム等の金属水素化物；が挙げられる。

【0106】添加する塩基の量は、ルテニウム化合物に対し、通常2～500，000倍モル、好ましくは、2～5，000倍モルの範囲である。

【0107】溶媒としては、基質及び触媒を可溶化するものであれば特に制限ない。その具体例としては、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール等のアルコール類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロメタン、四塩化炭素、1，2-ジクロロエタン等のハロゲン炭化水素類；ジエチルエーテル、THF、1，2-ジメトキシエタン、1，4-ジオキサン等のエーテル類；DMF、N，N-ジメチルアセタミド、1，3-ジメチルイミダゾリジン、1，3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、N-メチルピロリドン、HMP T等のアミド類；アセトニトリル、ベンゾニトリル等のニトリル類；DMSO等を用いることができる。これらの溶媒は単独で、あるいは2種以上を混合して使用することもできる。これらの溶媒の中でも、反応生成物がアルコール化合物であることから、アルコール類の使用が好ましい。

【0108】溶媒の使用量は、一般式(3)、(3')又は(5)で表されるケトン類の溶解度及び経済性に依存し、場合によっては無溶媒又は高希釈条件に近い状態でも反応は進行するが、通常、該ケトン類100重量部に対して0.1～10，000重量部、好ましくは20

～1，000重量部の範囲である。

【0109】水素の圧力は、通常、1～200気圧、好ましくは3～50気圧の範囲であり、水素供与体としては、例えば、水素貯蔵合金やジイミド等を用いることができ、その使用量は、一般式(3)、(3')又は

(5)で表されるケトン類に対して、通常、1～100倍当量の範囲である。反応温度は、通常-50～100℃、好ましくは25～40℃の温度範囲である。また、反応時間は、反応基質濃度や温度、圧力等の反応条件に依存するが、通常、数分～数日である。反応形式としては特に制限はないが、例えば、バッチ式においても連続式においても実施することができる。

【0110】反応終了後は、通常の有機合成化学的手法により、単離・精製を行い目的物を得ることができる。目的物の構造は、¹H-NMR、旋光度測定、液体クロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー等の公知の分析手段によって決定することができる。

【0111】以上のようにして製造された光学活性アミノアルコール(10)において、R_cが水素原子でないものはシン(syn)立体配置を有する。ここでシン立体配置とは、炭素鎖を主鎖としてジグザグに左右方向に置いた場合に、その上下方向にそれぞれ置換するアミノ基とヒドロキシル基が同じ面を向くような立体配置をいう。

【0112】

【実施例】次に、実施例で本発明を詳しく説明するが、本発明はこれらにのみ限定されるものではない。尚、各実施例における物性の測定に用いた装置は次の通りである。

NMRスペクトル：Varian GEMINI-300 (300MHz)、バリアン社製

旋光度：JASCO DIP-360、日本分光(株)製

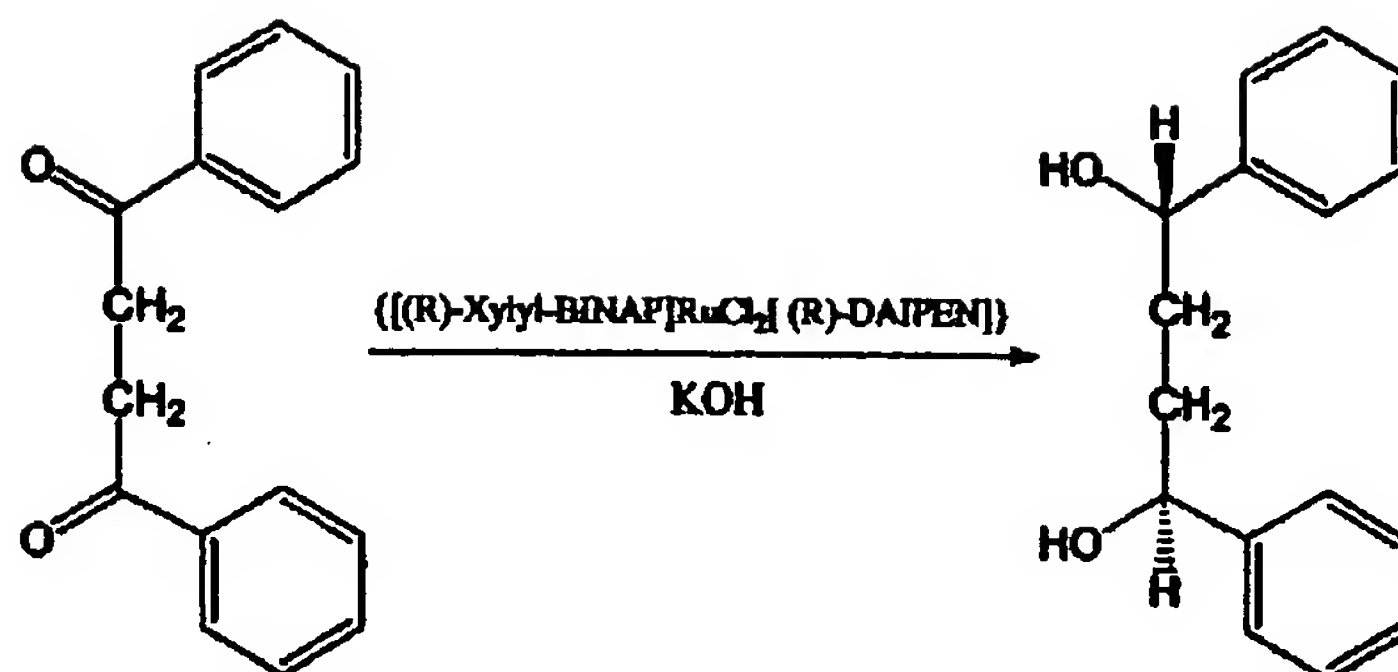
高速液体クロマトグラフィー：LC-10Advp、SPD-10Avp、島津製作所(株)製

ガスクロマトグラフィー：GC-17A、C-R7A Plus、島津製作所(株)製

【0113】(参考例1) (S, S)-1, 4-ジヒドロキシー-1, 4-ジフェニルブタンの合成

【0114】

【化8】



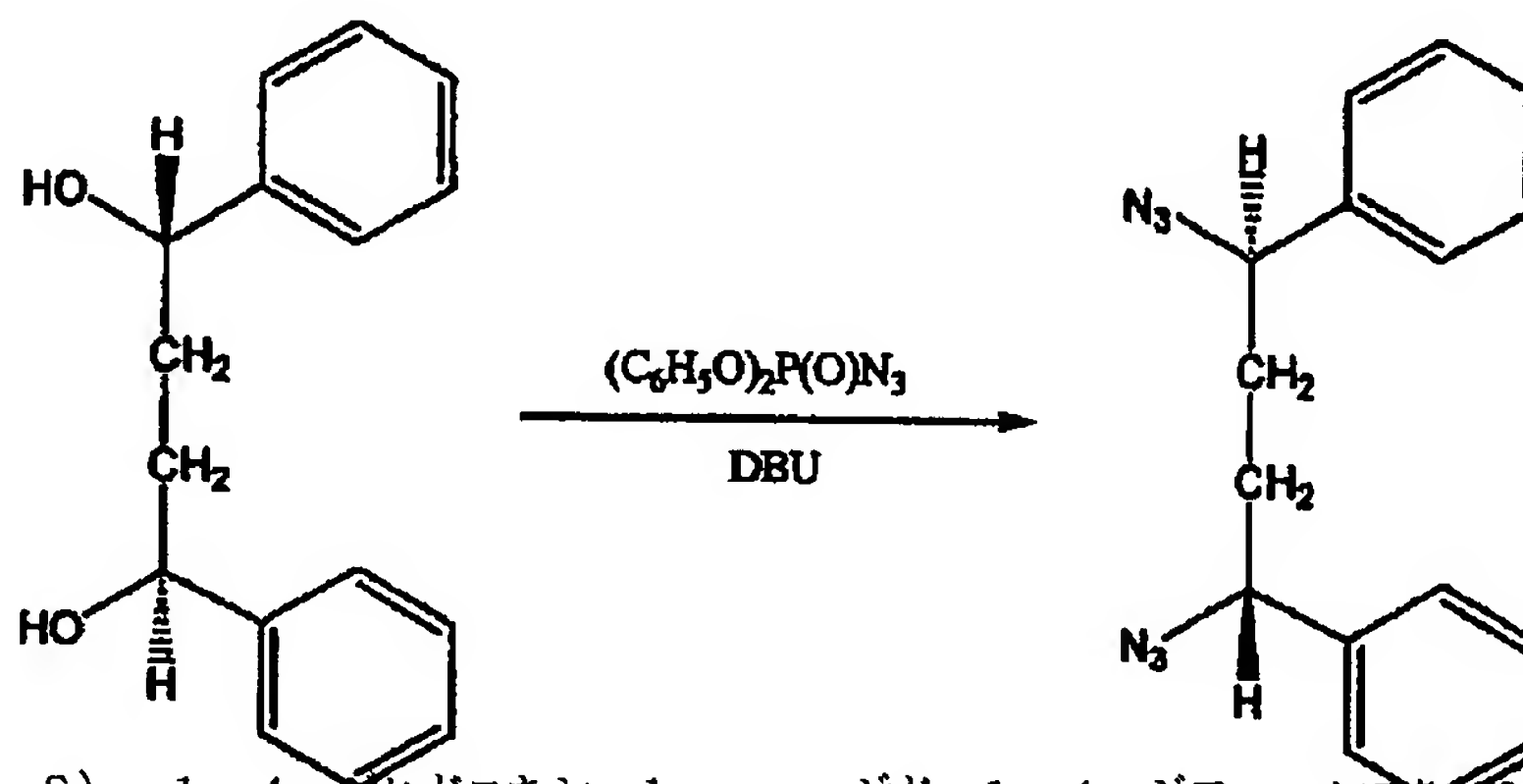
【0115】1, 4-ジオキソ-1, 4-ジフェニルブタン0. 477 g (2 mmol) のイソプロパノール3 ml 溶液、トルエン5 ml 及び水酸化カリウムイソプロパノール溶液 (1M) 0. 2 ml を混合し脱気し、 $[(R)\text{-Xylyl-BINAP}]\text{RuCl}_2[(R)\text{-1, 1'-ジアニル-2-イソプロピル-1, 2-エチレンジアミン}[(R)\text{-DAIPEN}]$ と略す: J. A. m. Chem. Soc., 120, 13529 (1998)] 12 mg (0. 01 mmol) を加えた。その

後、水素を8気圧まで圧入し、室温で18時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製して、目的の (S, S)-1, 4-ジヒドロキシ-1, 4-ジフェニルブタン0. 43 g を得た。収率90%

【0116】(参考例2) (R, R)-1, 4-ジアジド-1, 4-ジフェニルブタンの合成

【0117】

【化9】



【0118】(S, S)-1, 4-ジヒドロキシ-1, 4-ジフェニルブタン0. 55 g (2. 27 mmol) とDBU0. 7 ml (2. 72 mmol) のトルエン6 ml 溶液にジフェニルホスホリルアジド1. 78 g (2. 72 mmol) を攪拌しながら0℃で添加した。室温で18時間攪拌した後、反応液を希塩酸にあげ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製することにより、目的の (R, R)-1, 4-ジア

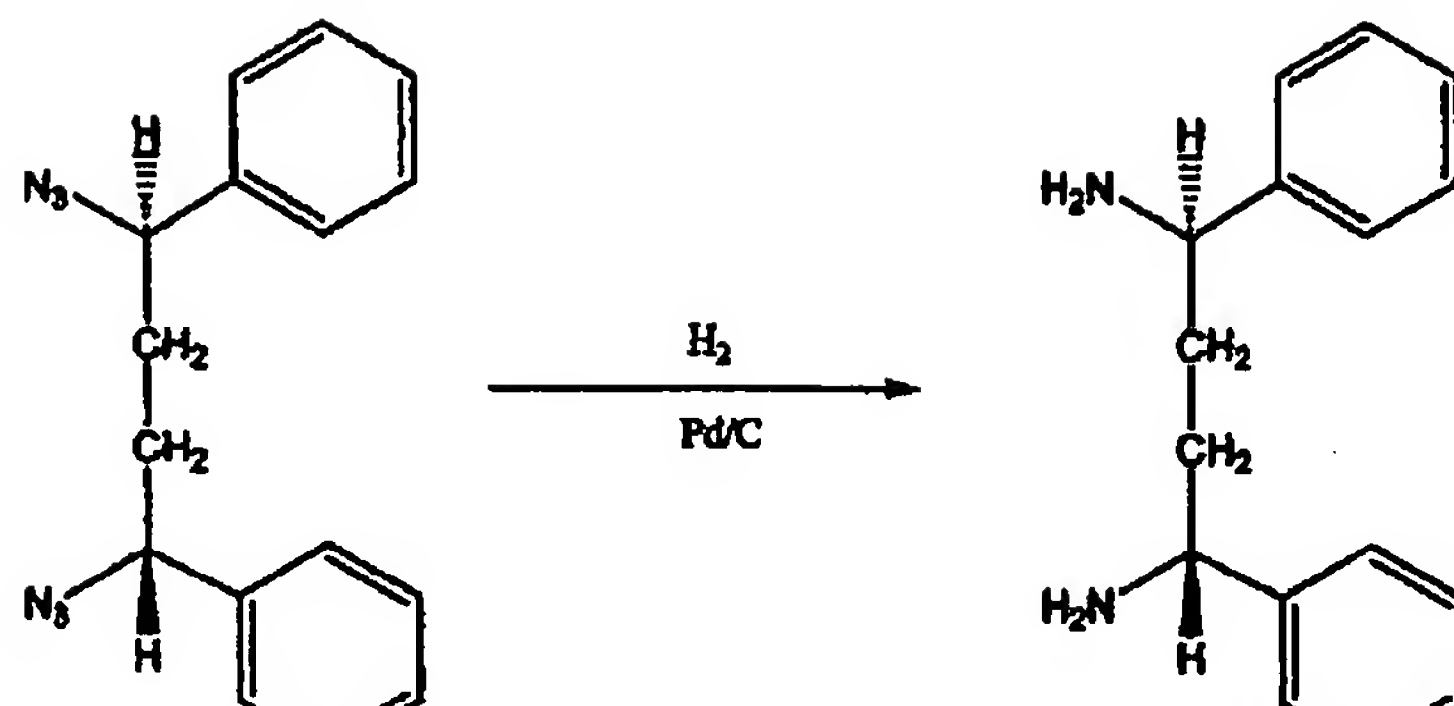
ジド-1, 4-ジフェニルブタン0. 21 g を得た。収率32%

【0119】 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 7. 5-7. 3 (m, 10H)、4. 4 (t, 2H)、1. 9 (m, 2H)、1. 7 (m, 2H)

【0120】(実施例1) (R, R)-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン塩酸塩の合成

【0121】

【化10】



【0122】(R, R)-1, 4-ジアジド-1, 4-ジフェニルブタン0. 21 g (0. 83 mmol) のエタノール6 ml 溶液に、5%パラジウムカーボン0. 1 g を加え、反応系を水素置換して、常温、常圧下に48時間攪拌した。反応終了後、反応溶液から不溶物を濾別し、濾液に濃塩酸を加えて濃縮し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチルで洗浄し、乾燥することにより、目的とする(R, R)-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン塩酸塩0. 1 g を得た。収率37%

【0123】 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm) : 8. 6 (s, 6H)、7. 4 (s, 10H)、4. 2 (m, 2H)、2. 0 (m, 2H)、1. 5 (m, 2H)

$[\alpha]_D^{24} = -10. 1^\circ$ ($c = 1. 0$, MeOH)

【0124】(実施例2) $\text{RuCl}_2[(S)\text{-Tol-BINAP}][(2R, 5R)\text{-2, 5-ジアミノヘキサン}]$ の合成

【0125】

【化11】



【0126】シュレンクチューブ中にイソプロパノール2 ml、(2R, 5R)-2, 5-ジアミノヘキサン5 mg (0. 025 mmol) を加え、脱気した後、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-Tol-BINAP}]$ のDMF付加物25 mg (0. 025 mmol) を加えて溶解させた。溶媒を減圧留去することにより目的物を得た。この化合物の $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) を測定した結果、43.

9 ppmにシングレットピークが観測された。

【0127】(実施例3) $\text{RuCl}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}][(1R, 4R)\text{-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン}]$ の合成

【0128】

【化12】



【0129】シュレンクチューブ中にイソプロパノール2 ml、(1R, 4R)-1, 4-ジアミノ-1, 4-ジフェニルブタン8 mg (0. 025 mmol) を加え、脱気した後、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ のDMF付加物25 mg (0. 025 mmol) を加えて溶解させた。溶媒を減圧留去することにより目的物を得た。この化合物の $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3) を測定した結果、44. 6 ppmにシングレットピークが観測された。

【0130】(参考例3) 3, 4-O-イソプロピリデン- (3R, 4R)-ジヒドロキシー-(2R, 5R)-ジアジドヘキサンの合成

3, 4-O-イソプロピリデン- (3R, 4R)-ジヒドロキシー-(2S, 5S)-ヘキサンジオールビスメタンスルホナート1. 52 g (4. 4 mmol) をDMSO 15 ml に溶解し、アジ化ナトリウム1. 27 g (17. 5 mmol) を加えて50度で24時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10/1)で精製することによりジアジド体0. 71 g を得た。収率67%。

【0131】(実施例4) 3, 4-O-イソプロピリデン- (3R, 4R)-ジヒドロキシー-(2R, 5R)-

ジアミノヘキサン

3, 4-*O*-イソプロピリデン- (3*R*, 4*R*)-ジヒドロキシ- (2*R*, 5*R*)-ジアジドヘキサン 0. 71 g をメタノール 5 ml に溶解し、5%パラジウムカーボン 0. 1 g を加え反応系を水素置換して常温、常圧下 24 時間攪拌した。反応終了後反応溶液から不溶物を濾別し、濾液を濃縮して得られた残留物をクーゲルロールで蒸留 (160 度/5 mmHg) して目的物 0. 49 g を得た。収率 88%

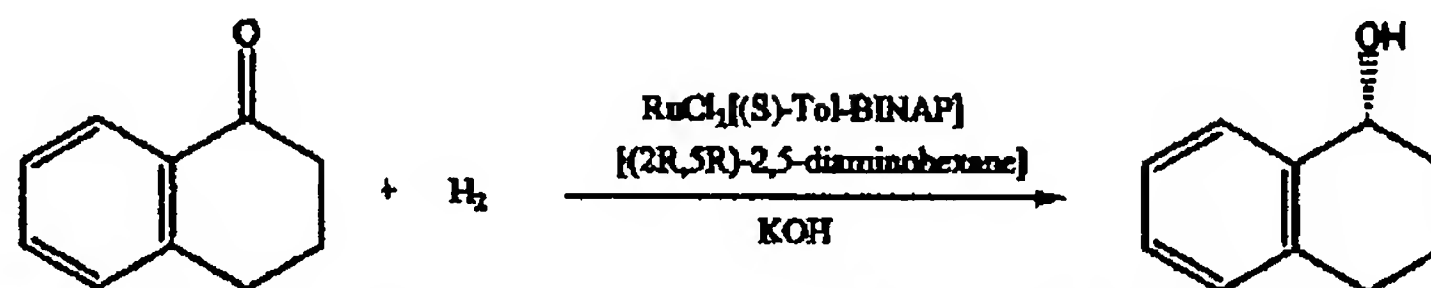
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm) : 3. 68 (m, 2H)、3. 0 (m, 2H)、1. 46 (bs, 4H)、1. 39 (s, 6H)、1. 16 (d, J=6. 4 Hz, 6H)
[α]_D²³=28. 9° (c=1. 4, MeOH)
【0132】(実施例5) RuCl₂[(S)-binap] [3, 4-*O*-イソプロピリデン- (3*R*, 4*R*)-ジヒドロキシ- (2*R*, 5*R*)-ジアミノヘキサン]

の合成

シュレンクチューブ中に脱気したイソプロパノール 5 ml、3, 4-*O*-イソプロピリデン- (3*R*, 4*R*)-ジヒドロキシ- (2*R*, 5*R*)-ジアミノヘキサン 50 mg (0. 266 mmol)、[RuCl₂(シメン)] 282 mg (0. 134 mmol) を加え、還流下 30 分攪拌した。続いて (S)-BINAP 166 mg (0. 266 mmol) を加えて還流下 45 分攪拌した。冷却した後ヘキサンを加えて析出した結晶を濾別して目的物を得た。この化合物の³¹P-NMR (CDCl₃) を測定した結果、45. 4 ppm にシングレットピークが観測された。

【0133】(実施例6) (R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールの合成

【0134】
【化13】



【0135】アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレーブ (容量 100 ml) 中に、(2*R*, 5*R*)-2, 5-ジアミノヘキサン塩酸塩 1 mg (0. 005 mmol)、テトラロン 0. 37 g (2. 5 mmol)、水酸化カリウムイソプロパノール溶液 (1M) 75 μl 及びイソプロパノール 1. 5 ml を室温で添加し、脱気した後、RuCl₂[(S)-Tol-BINAP] の DMF 付加物 5 mg (0. 005 mmol) を加えた。反応系内に水素を 8 気圧まで圧入し、室温にて 1. 5 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジエチルエーテル) で精製して光学異性体混

合物を得た。転化率 64%

このものの光学純度をガスクロマトグラフィー (移動相: ヘリウム、カラム: CP-Chiralcel-Dex CB、クロムパック (株) 製) で測定したところ、91% ee であった。

【0136】実施例6と同様の条件で、原料のテトラロンを変えた場合の反応生成物の光学純度 (% ee) を第1表に示した。

【0137】
【表1】

第1表

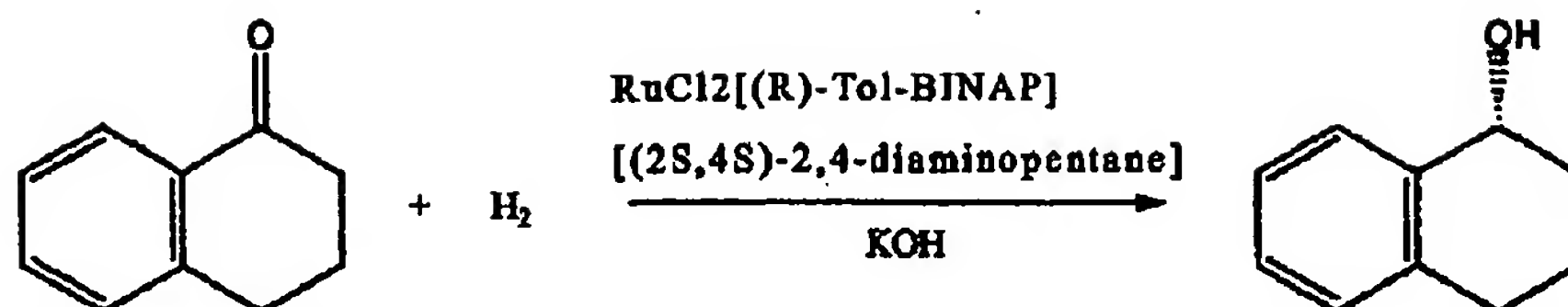
	基質	反応生成物の光学純度 (% ee)
I-1	7-クロロ	90 ^{b)}
I-2	7-メトキシ	91 ^{a) b)}
I-3	6, 7-ジメトキシ	95 ^{b)}
I-4	5-メトキシ	95 ^{a)}

a) ホスフィン配位子: (S)-BINAP

b) S/C=200

【0138】(実施例7) (S)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールの合成

【0139】
【化14】



【0140】アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレープ（容量100ml）中に、(S, S) - 2, 4 - ジアミノペンタン塩酸塩 1. mg (0. 005 mmol)、テトラロン 0. 37 g (2. 5 mmol)、水酸化カリウムイソプロパノール (1M) 75 μ l 及びイソプロパノール 3 ml を室温で添加し、脱気した後、 $\text{RuCl}_2[(\text{R})\text{-Tol-BINAP}]$ の DMF 付加物 5 mg (0. 005 mmol) を加えた。反応系内に水素ガスを 8 気圧まで圧入し、室温にて 1. 5 時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジエチルエーテル）で精製して光学異性体混

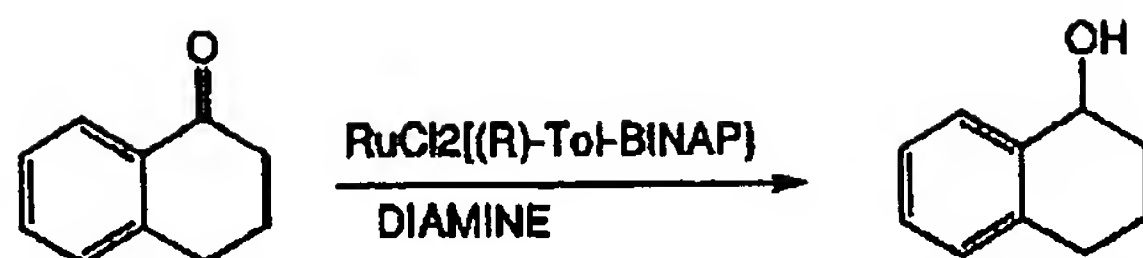
合物を得た。転化率 83%。このものの光学純度を高速液体クロマトグラフィー（移動相：ヘキサン／イソプロパノール = 9/1、カラム：Chiralcel O B、ダイセル化学工業（株）製）で測定したところ 75% ee であった。

【0141】実施例 7 と同様の条件で、ジアミンを変えて反応を行い、得られた (S) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - ナフトールの転化率%、光学純度% ee を第 2 表に示した。

【0142】

【表 2】

第2表



No.	DIAMINE	転化率%	光学純度 % e e
II-1		94	84
II-2		91	87
II-3		61 ^{a)}	86
II-4		96	86
II-5		97	86
II-6		97 ^{b)}	85
II-7		>99 ^{c) d)}	90

a) 反応時間：2 h r

b) 反応時間：18 h r

c) ホスフィン配位子：(S)-ToI-BINAP

d) (R)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールが生成

【0143】(実施例8) 光学活性7-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールの合成
 簡易型オートクレープ(容量100ml)中に、7-メトキシ-1-テトラロン0.19g (1mmol)、RuCl₂[(R)-binap] [(1R, 4R)-1, 4-ジフェニルブタン-1, 4-ジアミン] 5mg (0.005mmol)を加えアルゴン置換した後に、脱気したイソプロパノール2.5mlおよび水酸化カリウムイソプロパノール溶液(1M) 100μlを加えた。反応系内に水素を8気圧まで圧入し、室温にて1.5時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し光学異性体混合物を定量的に得た。このものの光学純度を高速液体クロマトグラフィー(移動相：ヘキサン/イソプロパノール=92/8、カラム：Chiralcel 1 OD-H、ダイセル化学工業(株)製)で測定したところ、92%eeであった。

【0144】(実施例9) 光学活性5-メトキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールの合成
 簡易型オートクレープ(容量100ml)中に、5-メトキシ-1-テトラロン0.41g (2.5mmol)、RuCl₂[(S)-binap] [(2R, 5R)-

ジアミノヘキサン] 5 mg (0.005 mmol) を加えアルゴン置換した後に、脱気したイソプロパノール 2 ml および水酸化カリウムイソプロパノール溶液 (1 M) 100 μ l を加えた。反応系内に水素を 8 気圧まで圧入し、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) で精製し光学異性体混合物 0.36 g を得た。収率 87%

このものの光学純度を高速液体クロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/イソプロパノール = 9/1、カラム: Chiralcel OB、ダイセル化学工業 (株) 製) で測定したところ、95% ee であった。

【0145】 (実施例 10) 光学活性シス-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフトールの合成

簡易型オートクレープ (容量 100 ml) 中に、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-binap}]$ [3, 4-O-イソプロピリデン- (3R, 4R)-ジヒドロキシ- (2R, 5R)-ジアミノヘキサン] 5 mg (0.005 mmol) を加えアルゴン置換した後に、イソプロパノール 2.5 ml

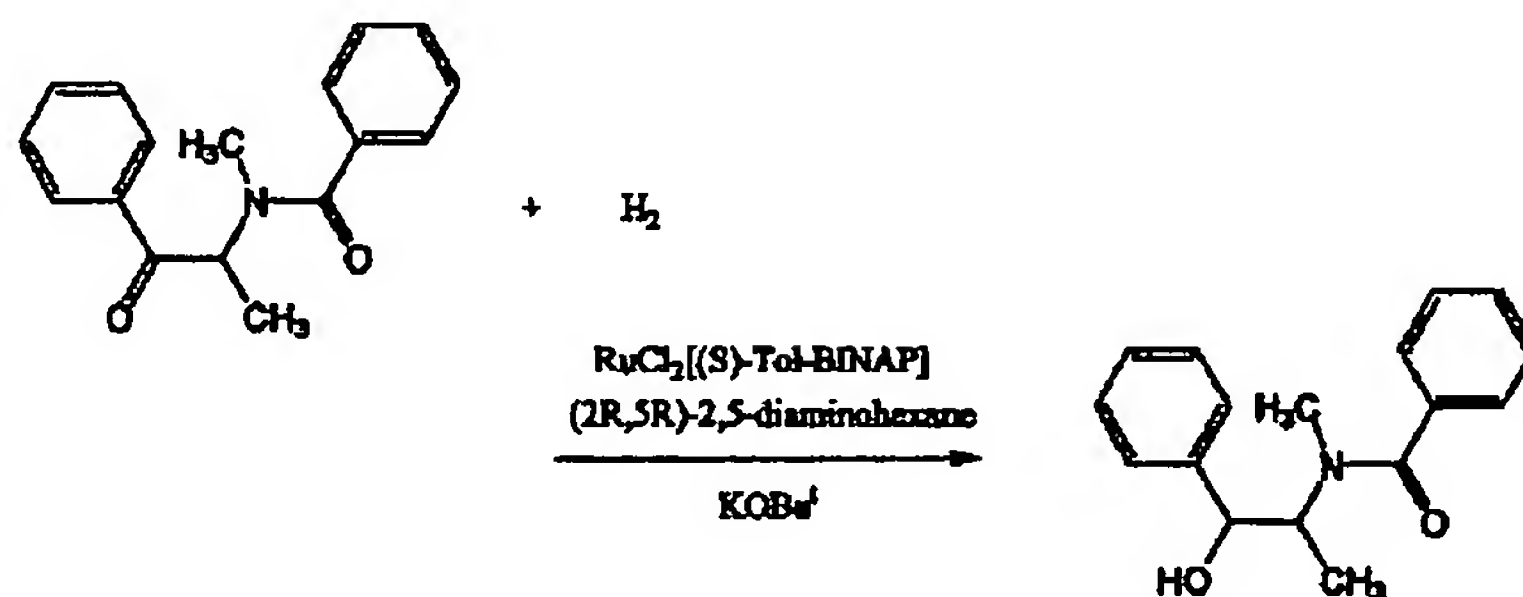
中に水酸化カリウムイソプロパノール溶液 (1 M) 100 μ l および 2-メチル-1-テトラロン 0.16 g (1 mmol) を溶解したものを脱気した後に加えた。反応系内に水素を 8 気圧まで圧入し、室温にて 2 時間攪拌した。このものをガスクロマトグラフィー (移動相: ヘリウム、カラム: β DEX 325、スペルコ製) で測定したところ、転換率 > 99%、98% de、88% ee であった。

【0146】 (比較例 1) ホスフィン配位子として (R)-Xyllyl-BINAP を用い、ジアミンとして (1R, 2R)-ジフェニルエチレンジアミンを用いた以外は実施例 10 と同様の条件で実験を行った。転換率 26%、26% de、84% ee (cis 体)、33% ee (trans 体) であった。

【0147】 (実施例 11) 光学活性-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの合成

【0148】

【化 15】



【0149】 アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレープ (容量 100 ml) 中に、(2R, 5R)-2, 5-ジアミノヘキサン塩酸塩 2.2 mg (0.0125 mmol)、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイル) アミノプロパン-1-オン 0.67 g (2.5 mmol)、0.1 N の t-ブトキシカリウムのイソプロパノール 1.5 ml 溶液及びイソプロパノール 5 ml を室温で添加し、脱気した後、 $\text{RuCl}_2[(S)\text{-Tol-BINAP}]$ の DMF 付加物 12.5 mg (0.0125 mmol) を加えた。反応系内に水素を 12 気圧まで圧入し、25℃にて 1 時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ジエチルエーテル) で精製して、光学活性-1-フェニル-2-

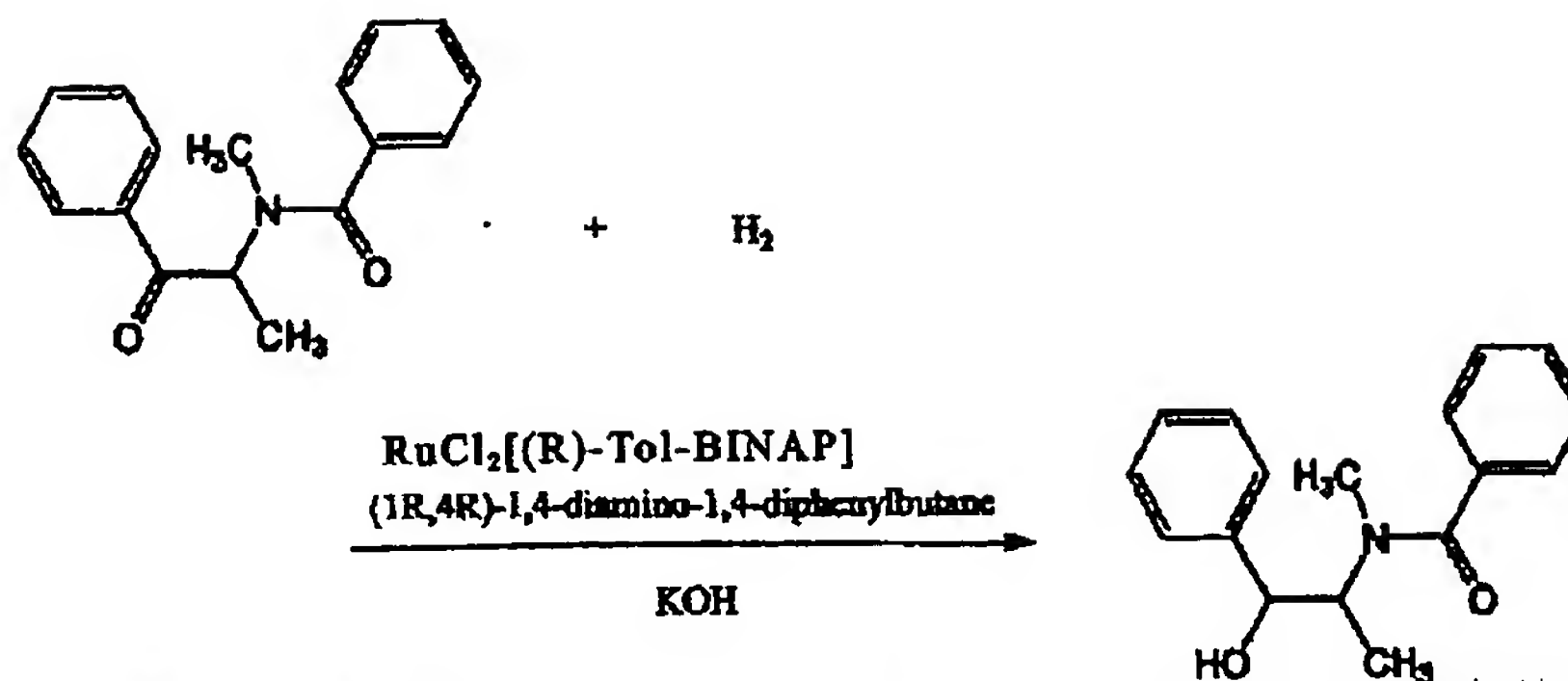
(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノール 0.65 g を得た。収率 97%

【0150】 このものの光学純度及びジアステレオマー純度を高速液体クロマトグラフィー (移動相: ヘキサン/エタノール = 15/1、カラム: Chiralcel OJ、ダイセル化学工業 (株) 製) で測定したところ、光学純度は 89% ee であり、ジアステレオマー純度は 99% de 以上であった。

【0151】 (実施例 12) 光学活性-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノールの合成

【0152】

【化 16】



【0153】アルゴン雰囲気下、簡易型オートクレーブ（容量100ml）中に、(1R, 4R)-1, 4-ジフェニルブタン-1, 4-ジアミン 3.6mg (0.01mmol)、1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイル)アミノプロパン-1-オン 0.53g (2mmol)、水酸化カリウムイソプロパノール (1M) 100μl 及びイソプロパノール 5ml を室温で添加し、脱気した後、 $\text{RuCl}_2[(R)\text{-Tol-BINAP}]$ のDMF付加物の10mg (0.01mmol) を加えた。反応系内に水素ガスを12気圧まで圧入し、25℃にて1時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジエチルエーテル）で精製して、光学活性-1-フェニル-2-(N-メチル-N-ベンゾイルアミノ)-1-プロパノール 0.5g を得た。収率94%

【0154】このものの光学純度及びジアステレオマー純度を高速液体クロマトグラフィー（移動相：ヘキサン/エタノール=15/1、カラム：Chiralcel OJ、ダイセル化学工業（株）製）で測定したところ、光学純度94% ee であり、ジアステレオマー純度99% de 以上であった。

【0155】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、入手容易なルテニウム化合物、該ルテニウム化合物の配位子として好適に用いることができるジアミン化合物を提供できる。また、該ルテニウム化合物を触媒として用いて、縮合環ケトン類やα-アミノケトン類を不斉還元することにより、対応する光学活性アルコール類を、高立体選択的かつ高収率で製造することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷

C 0 7 C 35/27

211/27

231/12

233/73

// C 0 7 B 61/00

C 0 7 M 7:00

識別記号

3 0 0

F I

C 0 7 C 35/27

211/27

231/12

233/73

C 0 7 B 61/00

C 0 7 M 7:00

テマコード (参考)

3 0 0

Fターム(参考) 4G069 AA06 BA27A BA27B BC70A
BC70B BE08A BE15A BE15B
BE26A BE26B BE36A BE37A
BE37B BE45A BE46A BE46B
CB02 CB57 CB70
4H006 AA01 AA02 AB40 AC41 AC81
BA23 BA46 BA48 BA61 BA81
BB11 BB12 BB14 BB20 BB21
BB22 BC10 BC11 BC34 BE10
BE20 BJ50 BN10 BV72 FC32
FE11 FE12
4H039 CA60 CB20
4H050 AA01 AB40 WB14 WB16

This Page Blank (uspto)